

# PRINCIPI PRIMENE OKSIGENOTERAPIJE I VENTILATORNE PODRŠKE KOD BOLESNIKA SA EGZARCERBACIJOM HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

## AUTORI

Trpković S.<sup>1</sup>, Pavlović A.<sup>1</sup>, Videnović N.<sup>1</sup>, Marinković O.<sup>2</sup>, Sekulić A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovskoj Mitrovici, Srbija

<sup>2</sup> Kliničko bolnički centar „Bežanijska kosa“, Beograd, Srbija

## KORESPONDENT

Sladana Trpković

Medicinski fakultet  
Univerziteta u Prištini,  
sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici  
trpks@hotmail.com

## SAŽETAK

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) značajno smanjuje kvalitet života i jedan je od glavnih uzroka hroničnog morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Akutna egzacerbacija HOBP (AEHOBP) je životno-ugrožavajuće stanje i podrazumeva naglo pogoršanje respiratornih simptoma (pogoršanje dispneje, kašlja i/ili obilna produkcija sputuma) koje zahteva urgentno lečenje. Ovaj pregledni članak ispituje dokaze koji obuhvataju primenu oksigenoterapije i ventilatorne podrške u toku egzacerbacije HOBP. U uvodu smo razmotrili epidemiologiju i patofiziologiju hiperkapnijske respiratorne insuficijencije, a zatim smo objasnili da je ključ za postizanje adekvatne oksigenacije primena kontrolisane oksigenoterapije niskim koncentracijama kiseonika. Kod bolesnika koji su u riziku od hiperkapnije, ciljna vrednost zasićenja hemoglobina kiseonikom (SaO<sub>2</sub>) je u rasponu od 88-92%, dok se hiperkapnija ne isključi gasnim analizama arterijske krvi. Međutim, ako je vrednost parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PaCO<sub>2</sub>) normalna, ciljne vrednosti SaO<sub>2</sub> mogu biti u rasponu od 94-98%. Mnogi bolesnici sa HOBP su stabilni pri nižim vrednostima SaO<sub>2</sub> tako da kod njih, ukoliko se dobro osećaju, ne treba težiti za postizanjem uobičajenih vrednosti SaO<sub>2</sub> (94-98%). Dalje smo istražili važeće preporuke za primenu ventilatorne podrške kod bolesnika sa AEHOBP. Neinvazivna ventilacija je preuzela važnu ulogu u lečenju bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom nastalom zbog AEHOBP. Primena invazivne mehaničke ventilacije je poslednja opcija i povezana je sa lošim ishodom.

**Ključne reči:** oksigenoterapija, respiratorna insuficijencija, hiperkapnija, mehanička ventilacija.

## ENGLISH

### PRINCIPLES OF OXYGEN ADMINISTRATION AND VENTILATORY SUPPORT IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Trpković S.<sup>1</sup>, Pavlović A.<sup>1</sup>, Videnović N.<sup>1</sup>, Marinković O.<sup>2</sup>, Sekulić A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Clinical Hospital Center „Bezanijska kosa“, Belgrade, Serbia

#### ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) significantly reduces quality of life and is one of the main causes of chronic morbidity and mortality worldwide. Acute exacerbation of COPD (AECOPD) is a life-threatening condition that causes rapid deterioration of respiratory symptoms (worsening of dyspnea, cough and/or abundant sputum production) requiring urgent treatment. This review article examines the evidence underlying supplemental oxygen therapy and ventilator support during exacerbations of COPD. In the introduction, we discuss the epidemiology and pathophysiology of hypercapnic respiratory failure, and then we explain that the key to achieving appropriate levels of oxygenation is using controlled low-flow oxygen therapy. In patients with risk of hypercapnia a target oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) range of 88%-92% is now generally accepted unless hypercapnia is disproved by gas analysis of arterial blood. However, if the partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO<sub>2</sub>) is normal, oxygen therapy may target the usual saturation range of 94%-98%. Many COPD patients may have a lower stable SaO<sub>2</sub>, such that chasing this target (94%-98%) is not usually necessary unless the patient is unwell. Further, we review current recommendations for ventilatory support in patients with AEHOBP. Noninvasive ventilation has assumed an important role in managing patients with acute respiratory failure. The use of invasive ventilation is the last remaining option, associated with a poor outcome.

**Key words:** oxygen therapy, respiratory failure, hypercapnia, mechanical ventilation

## UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je globalni zdravstveni problem i očekuje se da do 2020. bude treći uzrok smrtnosti u svetu (oko 4,5 miliona smrtnih ishoda) <sup>[1]</sup>. Više od 3 miliona ljudi je umrlo 2012. od HOBP, što čini 6% ukupne smrtnosti u svetu <sup>[2]</sup>. Prema procenama udruženja GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) više od polovine obolelih od ove bolesti nemaju postavljenu dijagnozu i nisu svesni da su bolesni.

HOBP se definiše kao oboljenje koje se može sprečiti i lečiti i koje se karakteriše perzistentnim ograničenjem protoka vazduha u disajnim putevima i/ili oboljenjem na nivou alveola. Uzrok opstrukcije su pojačana, hronična zapaljenjska reakcija mešoviti ili malih disajnih puteva (npr. opstruktivni bronhiolitis) i/ili destrukcija parenhima pluća (emfizem). Najčešći respiratorni simptomi HOBP su: dispneja, kašalj i/ili povećana produkcija sputuma. Faktori rizika za nastanak HOBP su: pušenje, pasivno izlaganje duvanskom dimu, udisanje štetnih čestica ili gasova na radnom mestu, u zatvorenom ili otvorenom prostoru i individualna predispozicija bolesnika (genetske abnormalnosti i ubrzano starenje) <sup>[1]</sup>.

Periodi stabilnog stanja su povremeno poremećeni pojavom akutnih pogoršanja koja mogu biti životno-ugrožavajuća i zahtevaju urgentno lečenje.

### AKUTNA EGZARCEBACIJA HOBP (AEHOBP)

AEHOBP je događaj u prirodnom toku bolesti koji je obično povezan sa zapaljenjem disajnih puteva <sup>[3]</sup>, povećanom produkcijom sputuma i značajnim zarobljavanjem vazduha <sup>[4,5]</sup>. Manifestuje se naglim pogoršanjem respiratornih simptoma (pogoršanje dispneje, pojačanje kašlja i vizing) <sup>[4,5]</sup> i zahteva primenu dodatne terapije. AEHOBP povećava morbiditet, rizik od hospitalizacije i mortalitet <sup>[6]</sup>. Posle svake teške egzacerbacije dolazi do rapidnog pogoršanja opšteg zdravstvenog stanja bolesnika <sup>[7]</sup> i do povećanog mortaliteta u nedeljama koje slede. Period između prve i druge teške egzacerbacije koja zahteva hospitalizaciju je u proseku oko 5 godina, ali može biti manji od 8 nedelja u periodu između devete i desete egzacerbacije <sup>[6]</sup>.

Istraživanja su pokazala da je najznačajniji patofiziološki mehanizam u nastanku HOBP poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa <sup>[4,8]</sup>. S jedne strane, upala malih disajnih puteva i opstrukcija sekretom dovodi do toga da se alveole iza mesta opstrukcije ne ventiliraju tako da se ventilaciono-perfuzioni odnos smanjuje i povećava se plućni šant. S druge strane, u emfizematoznim delovima pluća u kojima su alveolarne pregrade uglavnom razorene, ventilacija je još uvek očuvana ali je protok krvi neadekvatan što ima za posledicu povećanje ventilaciono-perfuzionog odnosa t.j. povećanje mrtvog prostora. Rezultat oba ova procesa je nastanak *hipoksije* zato što se iz različitih regiona pluća u kojima dominiraju različiti patološki procesi u desno srce i sistemsku cirkulaciju doprema krv koja je nedovoljno oksigenirana <sup>[8]</sup>. Pored hipoksije, *hiperkapnija* je značajna posledica alveolarne hipoventilacije kod teške HOBP. Većina bolesnika povećanjem respiratorne frekvence i minutnog volumena može da obezbedi dovoljnu alveolarnu ventilaciju ali se ovi adaptivni mehanizmi brzo iscrpljuju uz značajno pogoršanje stanja <sup>[5]</sup>. Ako hiperkapnija potraje, ona će dovesti do *respiratorne acidoze* koja može

biti kompenzovana u periodu od nekoliko sati ili dana zahvaljujući puferskom dejstvu bikarbonatnih jona koje stvara bubreg. Nastanak respiratorne acidoze u toku AEHOBP je povezan sa lošom prognozom koja zavisi od stepena acide-mije <sup>[9]</sup>.

Kod lakšeg pogoršanja HOBP bolesnik diše plitko i ubrzano tako da disajni volumen (tidal volumen-Vt) može biti <5 ml/kg a respiratorna frekvencija može iznositi više od 35 udaha/min. Ekspirijum je aktivan proces. Angažuje se pomoćna disajna muskulatura. Vreme za izdisaj postaje nedovoljno tako da novi udah može početi pre završetka prethodnog izdaha. Ovakav obrazac disanja uslovljava pogoršanje dinamske hiperinflacije pluća. Nastaje zarobljavanje vazduha u plućima i povećava se funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC) na supranormalne vrednosti (hiperinflacija). Vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi (PaO<sub>2</sub>) su snižene, uz hipokapniju usled hiperventilacije. Sa pogoršanjem bronhoopstrukcije, bolesnik ulaže sve veći napor da savlada povećan disajni rad, sve više koristi pomoćnu disajnu muskulaturu i sve više se zamara. Zbog iscrpljenosti i zamora bolesnik počinje da hipoventilira (respiratorna frekvencija tada može biti manja od 8 udaha/min), pogoršava se ventilaciono-perfuzioni odnos što dovodi do hipoksemije sa prividnom normalizacijom vrednosti parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PaCO<sub>2</sub>). U ovoj fazi, pored gasnih analiza arterijske krvi neophodno je što pre izmeriti vrednost forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) i vrednost vršnog ekspirijumskog protoka (engl. peak expiratory flow - PEF) koji direktno pokazuju težinu opstrukcije disajnih puteva. Kod umereno teškog pogoršanja, vrednosti FEV<sub>1</sub> ili PEF su 50-80% predviđene norme a kod većine hospitalizovanih bolesnika ove vrednosti su 30-80% predviđene norme. U jedinicima hitne medicinske pomoći spirometrija tj. merenje FEV<sub>1</sub> i PEF čine standard za procenu težine bronhoopstrukcije i praćenje odgovora na terapiju. Kad dođe do značajne hiperkapnije (PaCO<sub>2</sub>>45 mmHg) i kada vrednosti FEV<sub>1</sub> padnu ispod 25% predviđene norme to je znak da je bolesnik životno ugrožen. Ima bolesnika kojima je nemoguće uraditi spirometriju u momentu napada zato što su oni iscrpljeni, konfuzni i moribundni. U ovim slučajevima spirometriju i nema smisla raditi s obzirom da može da pogorša ionako tešku bronhoopstrukciju <sup>[10]</sup>. Daljom progresijom opstrukcije dolazi do slabljenja disajnog šuma koji na kraju, usled depresije centara za disanje i kašalj i/ili iscrpljenosti disajne muskulature, postaje nečujan. Takođe, usled hiperkapnije je stimulirano lučenje sekreta u disajnim putevima a zbog slabosti disajne muskulature i gubitka refleksa kašlja sekret ne može biti eliminisan. Klinička slika u tom trenutku može ličiti na kardiogeni edem pluća, što može biti povod za postavljanje pogrešne dijagnoze i primenu neadekvatne terapije <sup>[11,12]</sup>. Opšte stanje bolesnika se pogoršava veoma brzo. Zbog hipoksemije i acidoze dolazi do razvoja neuroloških simptoma kao što su: nemir, anksioznost, konfuzija, konvulzije ili koma. Simptomi od strane kardiovaskularnog sistema su tahikardija i različite aritmije.

*Dijagnoza AEHOBP.* Prema preporukama Britanskog Torakalnog Udruženja (BTS) iz 2017. <sup>[13]</sup> na HOBP treba posumnjati ako bolesnik ima više od 50 godina, višegodišnji je pušač, ima napad dispneje čak i pri vrlo malom naporu kao što je hodanje po ravnom. Ovakve bolesnike treba lečiti kao da imaju HOBP čak i ako nemamo takav podatak u istoriji bolesti ili medicinskoj dokumentaciji. Treba imati u vidu i da bolesnici sa HOBP često za svoju bolest koriste termine kao što su hronični bronhitis, emfizem ili "astma" <sup>[13]</sup>. Step en opstrukcije se dokazuje spirometrijom. Ona može

potvrditi ili isključiti dijagnozu opstrukcije u disajnim putevima a merenje forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) je koristan indikator težine HOBP. Prisustvo post-bronhodilatatornog odnosa forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) - FVC/FEV<sub>1</sub> < 0,7 ukazuje na postojanje fiksne opstrukcije<sup>[1]</sup>.

**Diferencijalna dijagnoza.** Diferencijalno dijagnostički je važno isključiti druge bolesti i stanja koji mogu dovesti do hipoksije i respiratorne insuficijencije (RI) kao što su: akutni koronarni sindrom, pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, plućne embolije ili pneumonije<sup>[9]</sup>. Na primer, plućna embolija može biti prisutna kod skoro petine bolesnika koji dolaze u bolnicu sa slikom AEHOBP<sup>[9,14]</sup>, ona dovodi do pogoršanja hipoksemije, izazivajući i dalje pogoršanje ventilaciono-perfuzionog odnosa. Bolesti kao što su sepsa ili kardiogeni šok koje takođe dovode do acidoze, smanjene perfuzije tkiva ili povećane potrebe tkiva za kiseonikom, mogu pogoršati RI kod bolesnika sa HOBP i treba ih uporno lečiti.

**Lečenje bolesnika sa AEHOBP.** Zavisno od težine egzarcerbacije i/ili težine osnovne bolesti, egzarcerbacija može biti tretirana u vanbolničkim ili bolničkim uslovima. Više od 80% egzarcerbacija biva zbrinuto u vanbolničkim uslovima primenom farmakološke terapije: bronhodilatatora, kortikosteroida i antibiotika. Značajno mesto ima primena oksigenoterapije koja je kod ove grupe bolesnika posebno specifična<sup>[1,9,10,13,15,16,17]</sup>.

#### EFEKTI PRIMENE KISEONIKA KOD BOLESNIKA SA AEHOBP

Rezultati istraživanja uglavnom pokazuju da primena visokih koncentracija kiseonika dovodi do kiseonikom-indukovane hiperkapnije<sup>[10,13]</sup>. Zahvaljujući tome, u prehospitalnim uslovima oko 20% bolesnika na prijemu u bolnicu ima hiperoksemiju (PaO<sub>2</sub> > 100 mmHg), i respiratornu acidozu<sup>[18,19]</sup>. Slični rezultati su dobijeni i analizom uzoraka arterijske krvi u bolničkim uslovima [20] Ima najmanje pet mehanizama preko kojih primena visokih koncentracija kiseonika može doprineti nastanku hiperkapnijske respiratorne insuficijencije kod bolesnika u AEHOBP i to su:

- poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa (V/Q)
- ukidanje hipoksičnog stimulusa (hypoxic drive)
- Haldaneov efekat
- nastanak apsorpcionih atelektaza
- veća gustina kiseonika u poređenju sa vazduhom<sup>[10,13]</sup>

**Poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa (V/Q).** Tokom udisanja vazduha, alveolokapilarne jedinice koje su slabije ventilirane (hipoksične) biće istovremeno i slabije perfundovane zbog aktiviranja mehanizma hipoksične plućne vazokonstrikcije (HPV). Ukoliko kod ovakvih bolesnika primenimo visoke koncentracije kiseonika, vrednost parcijalnog pritiska kiseonika u alveolama (PAO<sub>2</sub>) a samim tim i u arterijskoj krvi (PaO<sub>2</sub>) će porasti i to će dovesti do reverzije HPV i povećanja protoka krvi kroz ove alveolokapilarne jedinice. Kako sada kroz ove alveolokapilarne jedinice protiče veća količina krvi tako će se do njih dopremati i veća količina ugljen-dioksida. Kod bolesnika sa HOBP respiratorni sistem nije u stanju da poveća ventilaciju i da eliminiše ugljen-dioksid i dolazi do razvoja hiperkapnijske RI. Više autora smatra da je ovaj mehanizam nastanka hiperkapnijske RI značajniji u odnosu na smanjenje stimulacije disajnog centra nakon administracije kiseonika, ali ovo je još uvek kontroveržno područje fiziologije respiratornog sistema.

**Ukidanje hipoksičnog stimulusa (hypoxic drive).** Kako hipoksemija dovodi do povećanja ventilacije (hypoxic drive), udisanje kiseonika i otklanjanje hipoksemije će dovesti do smanjenja ventilacije. Smanjenje ventilacije dovodi do porasta vrednosti PaCO<sub>2</sub> i taj porast je obrnuto proporcionalan smanjenju ventilacije. Upola manja alveolarna ventilacija dovodi do dupliranja vrednosti PaCO<sub>2</sub>, uz pretpostavku da je proizvodnja ugljen-dioksida konstantna. Povećanje vrednosti PaO<sub>2</sub> iznad 60 mmHg neće značajno smanjiti ventilaciju a porast PaO<sub>2</sub> iznad 100 mmHg gotovo da uopšte ne utiče na ventilaciju zato što je osetljivost karotidnog sinusa oslabljena pri vrednostima PaO<sub>2</sub> iznad 100 mmHg. Dakle, kada vrednosti PaO<sub>2</sub> rastu u rasponu od 60 do 100 mmHg ostvariće se samo blag uticaj na ventilaciju u smislu njenog smanjenja što će konsektivno dovesti do porasta vrednosti PaCO<sub>2</sub>. Ovaj mehanizam je zato značajan za objašnjenje porasta vrednosti PaCO<sub>2</sub> kada vrednosti PaO<sub>2</sub> rastu do 100 mmHg, ali ne i nakon toga. Više kliničkih studija je dokazalo da ukidanje hipoksičnog stimulusa samo u maloj meri utiče na porast vrednosti PaCO<sub>2</sub>.

Mnogi bolesnici sa hiperkapnijom i respiratornom acidozom za vreme AEHOBP imaju vrednost PaO<sub>2</sub> iznad 75 mmHg, što je ekvivalentno vrednosti SaO<sub>2</sub> od 93% i što takođe ne dovodi do značajnog smanjenja ventilacije. Dakle, iako smanjenje ventilacije u toku primene oksigenoterapije kod bolesnika sa HOBP doprinosi porastu nivoa ugljen-dioksida, smatra se da je glavni faktor koji dovodi do hiperkapnije poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa.

**Haldaneov efekat.** Treći mehanizam koji dovodi do povećanja vrednosti PaCO<sub>2</sub> je Haldaneov efekat. Povećanje koncentracije kiseonika u inspiratornoj smeši gasova (FiO<sub>2</sub>) dovodi do povećanja vrednosti PaO<sub>2</sub> čime se smanjuje koncentracija deoksigenisanog hemoglobina a time se smanjuje i kapacitet krvi da prenosi ugljen-dioksid<sup>[21]</sup>. Kod bolesnika sa HOBP koji već imaju više ili manje izraženu hiperkapniju i udišu veće koncentracije kiseonika, može doći do značajnog pogoršanja stanja. Ovaj mehanizam može da objasni do 25% ukupnog povećanja PaCO<sub>2</sub> zbog administracije kiseonika.

**Nastanak apsorpcionih atelektaza.** U atmosferskom vazduhu ima oko 78% azota i 21% kiseonika. Kiseonik brzo i lako difunduje kroz alveolokapilarnu membranu u krv tako da azot ostaje glavna komponenta koja drži alveole raširenim. U slučaju udisanja 100% kiseonika, azot iz alveola koje su slabije ventilirane će biti vrlo brzo zamenjen kiseonikom. S obzirom da sada nema dovoljno gasa koji bi držao alveole raširenim one kolabiraju i nastaju apsorpcione atelektaze. Ove alveole su dobro perfundovane ali se ne ventiliraju. To dovodi do povećanja fiziološkog šanta, pogoršanja oksigenacije krvi i otežane eliminacije ugljen-dioksida. Smatra se da apsorpcione atelektaze mogu nastati i pri udisanju manjih koncentracija kiseonika (30-50%), dok pri udisanju više od 50% kiseonika postoji ozbiljan rizik od nastanka apsorpcionih atelektaza.

**Veća gustina kiseonika u poređenju sa vazduhom.** Istraživanja su pokazala da kod bolesnika koji su udisali čist kiseonik u odnosu na one koji su udisali vazduh postoji smanjenje vrednosti FEV<sub>1</sub>. To je verovatno posledica toga što kiseonik ima nešto malo veći viskozitet u odnosu na vazduh. Udisanje visoke koncentracije kiseonika, zbog njegovog većeg viskoziteta u odnosu na vazduh, može da dovede do povećanja disajnog rada i pojave hiperkapnijske RI kod iscrpljenih bolesnika.

**Povratna (rebound) hipoksemija.** Ukoliko bolesnicima sa HOBP i hiperkapnijskom RI naglo ukinemo oksigenoterapiju, vrednosti  $PAO_2$  će se naglo smanjiti, za svega jednu do dve minute, dok je za eliminaciju ugljen-dioksida potrebno više od par minuta. Teška dispneja i zamor disajnih mišića produbljuju hipoventilaciju a samim tim i hiperkapniju. Zbog svih ovih faktora, nakon naglog ukidanja oksigenoterapije može se razviti povratna („rebound“) hipoksemija koja može biti opasnija nego hiperkapnijska RI sama po sebi<sup>[22]</sup>. Vrednosti  $PaO_2$  mogu postati čak i niže u odnosu na vrednosti pre započinjanja oksigenoterapije. Teška akutna hipoksemija koja nastaje na ovaj način može dovesti do smrtnog ishoda čak i ukoliko su vrednosti  $PaCO_2$  stabilne ili se smanjuju<sup>[23]</sup>. Zato oksigenoterapiju treba ukidati postepeno, uz neprekidno praćenje vrednosti  $SaO_2$ . Najbezbednije je koncentraciju udisajnog kiseonika postepeno smanjiti na 35% ukoliko je bolesnik potpuno svestan ili pozvati reanimacioni tim i primeniti mehaničku ventilaciju ukoliko se stanje bolesnika pogoršava<sup>[21]</sup>.

### PREPORUKE ZA PRIMENU OKSIGENOTERAPIJE KOD BOLESNIKA SA AEHOBP

U cilju sprečavanja kiseonikom-indukovane hiperkapnije kod bolesnika sa AEHOBP, mnoga udruženja su objavila smernice za primenu oksigenoterapije. U ovom radu, mi ćemo izneti smernice BTS-a za primenu kiseonika u urgentnim stanjima kod odraslih<sup>[21]</sup> koje su poslednji put revidirane 2017.

Za lečenje bolesnika sa AEHOBP u *prehospitalnim* uslovima BTS je u vezi primene kiseonika dalo sledeće preporuke:

- Oksigenoterapiju treba započeti 28% venturi maskom sa protokom od 4 L/min ili 24% venturi maskom sa protokom od 2-3 L/min. Ukoliko 24% venturi maska nije dostupna treba primeniti nazalnu kanilu sa protokom od 1-2 L/min. Ciljna vrednost zasićenja hemoglobina kiseonikom ( $SaO_2$ ) je u rasponu od 88-92%.
- Ukoliko je vrednost  $SaO_2$  niža od 88% uprkos primeni 28% venturi maske, treba je zameniti nazalnim kateterom sa protokom od 2-6 L/min ili običnom maskom za lice sa protokom od 5 L/min i ciljnom vrednošću  $SaO_2$  u rasponu od 88-92%.
- Kod bolesnika koji imaju više od 30 respiracija/min protok kiseonika treba da bude za 50% veći od minimalnog protoka propisanog za određenu venturi masku. Povećanje protoka kiseonika u venturi masci ne povećava koncentraciju kiseonika koja se isporučuje bolesniku a može da zadovolji povećane ventilatorne potrebe bolesnika u respiratornom distresu. Ovi bolesnici moraju biti trijažirani kao veoma hitni i gasne analize arterijske krvi moraju biti urađene što je moguće pre.

Za urgentno lečenje bolesnika sa AEHOBP u *hospitalnim* uslovima BTS je dalo sledeće preporuke:

- Životno-ugrožavajuća komplikacija AEHOBP u bolničkim uslovima je nastanak hiperkapnije sa respiratornom acidozom koja se može razviti vrlo brzo nakon prijema u bolnicu čak iako su rezultati prvih gasnih analiza arterijske krvi bili zadovoljavajući.
- Treba izbegavati primenu visokih koncentracija kiseonika kod ovih bolesnika zato što se hiperkapnija i respiratorna acidoza razvijaju već pri vrednostima  $PaO_2$  od 75 mmHg.

- Ukoliko sledeće gasne analize arterijske krvi pokazuju normalne vrednosti pH i  $PaCO_2$ , ciljna vrednost  $SaO_2$  je u rasponu od 94-98%. Međutim, ako postoje podaci o prethodnim epizodama hiperkapnijske RI i primeni neinvazivne ventilacije (NIV) ili invazivne mehaničke ventilacije, ili ukoliko je bolesnik klinički stabilan pri vrednostima  $SaO_2$  nižim od 94% onda ciljne vrednosti  $SaO_2$  treba da budu u rasponu od 88-92%. Gasne analize arterijske krvi treba ponoviti nakon 30-60 minuta kako bi se utvrdio eventualni porast vrednosti  $PaCO_2$  ili pad pH vrednosti krvi.
- Bolesnici sa prethodnom epizodom hiperkapnijske RI treba da imaju sopstvenu medicinsku karticu za primenu oksigenoterapije na kojoj bi trebalo da bude precizirana idealna vrednost  $SaO_2$  koju je moguće postići i koja treba da bude cilj lečenja.
- Gasne analize arterijske krvi treba ponoviti nakon 30-60 minuta (ili ukoliko postoje podaci o kliničkom pogoršanju) čak i ukoliko su inicijalne vrednosti  $PaCO_2$  bile normalne.
- Ako je došlo do porasta vrednosti  $PaCO_2$  ali je  $pH > 7.35$  ili je nivo bikarbonata  $> 28$  mmol/L, bolesnik verovatno ima dugotrajnu hiperkapniju i kod njega je ciljna vrednost  $SaO_2$  u rasponu od 88-92%. Gasne analize arterijske krvi treba ponavljati na 30-60 minuta.
- Ukoliko postoje hiperkapnija ( $PaCO_2 > 45$  mmHg) i acidoza ( $pH < 7.35$ ), treba razmotriti primenu NIV, posebno ukoliko acidoza perzistira duže od 30 minuta uprkos primeni odgovarajuće terapije.
- Nakon stabilizacije stanja bolesnika treba razmotriti zamenu venturi maske nazalnim kateterom sa protokom od 1-2 L/min.
- Kod sumnje na hiperkapnijsku RI zbog prekomerne primene kiseonika (na to nam ukazuje vrednost  $PaO_2 > 75$  mmHg, uz hiperkapniju i respiratornu acidozu), primenu kiseonika treba postepeno smanjivati do najnižeg nivoa koji je neophodan da se vrednost  $SaO_2$  održi u rasponu od 88-92%. Ovo se može postići primenom 28% ili 24% venturi maske ili nazalne kanile sa protokom 1-2 L/min zavisno od rezultata dobijenih gasnim analizama arterijske krvi.

### PRIMENA NEINVAZIVNE VENTILACIJE ZA LEČENJE AEHOBP

Ukoliko kontrolisana primena niskih koncentracija kiseonika konvencionalnim sredstvima (venture maska, nazalni kateter, jednostavna maska za lice) nije dala zadovoljavajuće rezultate, treba razmotriti primenu NIV<sup>[10,22,24,25,26,27]</sup>.

Brojna istraživanja su pokazala da je kod bolesnika sa AEHOBP, NIV uspešna u 80-85% slučajeva, smanjuje potrebu za trahealnom intubacijom, olakšava dispneju u prvih 4 sata po započinjanju lečenja, smanjuje broj dana provedenih u bolnici, učestalost infekcije disajnih puteva i mortalitet<sup>[25,26,27,28,29]</sup>. Podaci iz literature ukazuju da je veći benefit primene NIV bio postignut kod bolesnika koji su imali izraženiju respiratornu acidozu (inicijalno  $pH < 7.35$ ). Primena NIV efikasno rasterećuje disajnu muskulaturu, povećava disajni volumen smanjuju respiratornu frekvencu, smanjuje naprezanje dijafragme u toku disanja a sve ovo dovodi do poboljšanja oksigenacije i ventilacije.

Evropsko Respiratorno Udruženje (European Respiratory Society - ERS) i Američko Torakalno Udruženje (American

Thoracic Society - ATS) su 2017. objavili ERS/ATS preporuke za kliničku primenu NIV koje su bazirane na najnovijim rezultatima istraživanja objavljenim u literaturi zaključno sa novembrom 2016. [24,26,27].

U preporukama objavljenim u novembru 2017. naznačeno je da je primena NIV (preporučuje se BiPAP mod) kod bolesnika sa AEHOBP indikovana kod sledeće tri grupe bolesnika:

- Kod bolesnika kod kojih je vrednost PaCO<sub>2</sub> normalna ili povišena, a pH vrednost je još uvek u granicama referentnih vrednosti. Kod ove grupe bolesnika je najvažnija primena medikamentozne terapije i primena oksigenoterapije sa ciljnom vrednošću SaO<sub>2</sub> u rasponu od 88-92%. Primena NIV se predlaže u cilju sprečavanja razvoja respiratorne acidoze, samo ukoliko medikamentozna i oksigenoterapija nisu dale zadovoljavajuće rezultate (*uslovna preporuka, mala sigurnost dokaza*).
- Kod bolesnika sa blagom do umerenom acidozom (pH 7.25-7.35) i respiratornim distresom. Primena NIV kod ovih bolesnika bi mogla da spreči trahealnu intubaciju i primenu invazivne ventilacije tj. mogla bi da spreči pogoršanje stanja do momenta kada bi bilo neophodno razmatrati primenu invazivne ventilacije. Ovi bolesnici bi mogli imati najviše koristi od primene NIV i zato se kod njih primena NIV preporučuje (*jaka preporuka, velika sigurnost dokaza*).
- Kod bolesnika sa teškom acidozom i teškim respiratornim distresom. Primena NIV ovde bi mogla biti alternativa invazivnoj ventilaciji. Istraživanja su pokazala da je kod ove grupe bolesnika primena NIV značila kraći boravak u bolnici, manje komplikacija, manju potrebu za naknadnom primenom oksigenoterapije i manju incidencu prijema ovih bolesnika u bolnicu u toku naredne godine. Zato se preporučuje probrana primena NIV kod bolesnika sa teškom respiratornom acidozom usled egzacerbacije HOBP za koje se smatra da će im biti neophodna trahealna intubacija i mehanička ventilacija, osim ako se stanje bolesnika brzo pogoršava (*jaka preporuka, umerena sigurnost dokaza*).

U praktičnom smislu, ove preporuke znače da primenu NIV treba razmotriti kod bolesnika kod kojih je vrednost pH  $\leq 7.35$ , vrednost PaCO<sub>2</sub>  $> 45$  mmHg, a respiratorna frekvencija  $> 20-24$  udaha/min, uprkos primeni standardne medikamentozne terapije. NIV je najbolja terapijska opcija kod bolesnika kod kojih na prijemu u bolnicu dolazi do razvoja respiratorne acidoze.

Prednosti primene NIV kod bolesnika sa AEHOBP su to što je uz odgovarajuću procenu i izbor bolesnika relativno lako podesiti aparat i omogućiti istovremenu primenu kiseonika i nebulizovanih bronhodilatatora i moguće je napraviti pauze u toku primene NIV za uzimanje hrane, tečnosti i druge aktivnosti.

Kontraindikacije za primenu NIV kod bolesnika sa AEHOBP su: nemogućnost održavanja disajnog puta zbog opstrukcije, poremećaj svesti, životno-ugrožavajuća hipoksemija ili netretirani pneumotoraks [9].

#### **PRIMENA INVAZIVNE VENTILACIJE KOD BOLESNIKA SA AEHOBP**

Primenu invazivne mehaničke ventilacije treba razmotriti ukoliko se stanje svesti pogoršava, ukoliko je primena NIV

nije bila uspešna (bolesnik je iscrpljen, gasne analize se pogoršavaju u smislu produbljivanja hipoksije i respiratorne acidoze, pH  $< 7.25$ ) ili ukoliko postoji nemogućnost iskašljavanja obilnog sekreta [29]. Ciljevi mehaničke ventilacije su: smanjenje disajnog rada, odmor disajne muskulature, poboljšanje gasne razmene, izbegavanje ili sprečavanje razvoja dinamske hiperinflacije (DH) i povećanja unutrašnjeg (intrinsic) pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (iPEEP) [29]. Strategije ventilacije kojima se ovo postiže su produžavanje ekspiratornog vremena i primena spoljašnjeg (extrinsic) ePEEP-a [30,31].

Produžavanje ekspiratornog vremena može biti postignuto smanjenjem respiratorne frekvence ili smanjenjem odnosa inspirijum:ekspirijum (I:E) - obično na 1:3 - 1:5. Međutim, ovo može dovesti do smanjenja minutne ventilacije što zapravo pogoršava situaciju zato što ima za posledicu razvoj hiperkapije, hipoksije ili acidoze, odnosno povećanje plućne vaskularne rezistencije i pogoršanje hemodinamike. U tom slučaju, preporuka je da se poveća brzina inspiratornog protoka čime se skraćuje inspiratorno vreme a na račun toga je moguće produžiti trajanje ekspirijuma. Primena ePEEP-a održava male disajne puteve otvorenim na kraju ekspirijuma, čime se potencijalno smanjuje vrednost iPEEP-a. Pokazalo se da ako se vrednost ePEEP-a održava na vrednostima koje su 75 do 80% vrednosti iPEEP-a moguće je izbeći pogoršanje hiperinflacije i ugrožavanje hemodinamike.

Kod bolesnika koji nemaju spontane respiracije se preporučuje primena asistirano-kontrolisane ventilacije (ACV) ili sinhrono intermitentne ventilacije (SIMV) a kod bolesnika koji dišu spontano, mehaničku ventilaciju treba započeti SIMV ili PSV (pressure support) modom. Na taj način je potpomognut rad disajne muskulature, bolesnik je u mogućnosti da sam započne spontane udaha a ventilator mu obezbeđuje minimum mandatornih udaha koji su mu potrebni.

Inicijalno kod bolesnika sa AEHOBP, tidal volumen treba podesiti na 6-8 mL/kg, inspiratorni protok treba da bude 80-100 L/min, vršni inspiratorni pritisak (PIP)  $< 40-45$  cm H<sub>2</sub>O i srednji alveolarni pritisak (Pplato)  $< 25-30$  cmH<sub>2</sub>O. Na ovaj način se minimizira hiperinflacija, mogućnost nastanka barotrauma i hipotenzije. Respiratorna frekvencija bi trebalo da bude 8-12 udaha/min kako bi se postigla najmanja moguća hiperinflacija (iPEEP  $< 10$  cm H<sub>2</sub>O) i održala pH vrednost u prihvatljivom opsegu [30]. Kod ovih bolesnika se savetuje primena *permissivne hiperkapnije* sa ciljnom vrednošću pH u rasponu 7.2-7.25. Permissivna hiperkapnija dozvoljava postepeni porast PaCO<sub>2</sub> limitiranjem minutne ventilacije kako bi se prevenirao porast pritiska u disajnim putevima. Ovo omogućuje kontrolu dinamske hiperinflacije i iPEEP-a.

## **ZAKLJUČAK**

Postoje jaki dokazi da je ispravna primena oksigenoterapije za vreme AEHOBP važna komponenta u lečenju i da značajno utiče na ishod. Kod ovih bolesnika je najvažnije da izbegnemo klinički štetne nivoe hipoksemije ili kiseonikom-indukovanu hiperkapniju i respiratornu acidozu. Ovo može biti postignuto pažljivim doziranjem niske koncentracije kiseonika, najbolje pomoću venturi maske ili nazalnog katetera i jednostavne maske za lice. Ako je to neophodno, treba podržati disanje primenom neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije. Treba poštovati preporuke koje je objavilo više svetskih udruženja u vezi sa primenom kiseonika za lečenje hiperkapnijske respiratorne insuficijencije zato što je to jedini način da bude izbegnuto jatrogeno ugrožavanje stanja bolesnika.

## LITERATURA

1. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management And Prevention (2017. update) [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
2. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. *Respir Med* 2007;101:1613-24. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.011
3. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014;35(1):157-63. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.11.001
4. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations 5: Management *Thorax* 2006;61:535-544. doi: 10.1136/thx.2005.041863
5. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations 3: Pathophysiology *Thorax* 2006; 61(4):354-61. doi: 10.1136/thx.2005.041830
6. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67(11):957-63. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518
7. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61(3):250-8. doi.org/10.1136/thx.2005.041822
8. Cooper CB, Celli B. Venous admixture in COPD: pathophysiology and therapeutic approaches. *COPD* 2008;5(6):376-81. doi: 10.1080/15412550802522783
9. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:1241-52. doi: 10.2147/COPD.S41476
10. Trpković S, Videnović N. Oksigenoterapija, Skripta, Beograd 2018.
11. Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:305-12. doi: 10.2147/COPD.S31236
12. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, Garcha DS, Wedzicha JA, Hurst JR. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(9):1091-9. doi: 10.1164/rccm.201306-1170OC
13. O'Driscoll BR, Howard LS, et al. BTS Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017;72(Suppl 1):pi1-i89. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209729
14. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 135(3):786-793. doi: 10.1378/chest.08-1516
15. Trpković S, Pavlović A, Videnović N, Karišik M, Sabljak V, Stevanović K. Primena oksigenoterapije u svakodnevnoj praksi u vanbolničkim i bolničkim uslovima. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2014;36(7-8):459-67. <http://scindeks.ceon.rs/article.aspx?query=ISSID%26and%2612832&page=8&sort=8&stype=0&backurl=%2fissue.aspx%3fissue%3d12832>
16. Trpković S. Oksigenoterapija. In Kalezić N. editor. Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini, drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, Medicinski fakultet u Beogradu 2016;p:167-205.
17. Trpković S, Pavlović A, Videnović N, Zdravković R, Marinković O, Sekulić A. The basic principles of the oxygen utilization in emergency conditions. *Southeast European Journal of Emergency and Disaster Medicine* 2015. Supplement 1: S-6-7. [http://www.dlums.rs/DLUMS\\_Zbornik%20sazetaka\\_2015\\_1.pdf](http://www.dlums.rs/DLUMS_Zbornik%20sazetaka_2015_1.pdf)
18. Cameron L, Pilcher J, Weatherall M, Beasley R, Perrin K. The risk of serious adverse outcomes associated with hypoxaemia and hyperoxaemia in acute exacerbations of COPD. *Postgrad Med J* 2012;88(1046):684-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-130809
19. Durrington HJ, Flubacher M, Ramsay CF, Howard LS, Harrison BD. Initial oxygen management in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98(7):499-504. DOI: 10.1093/qjmed/hci084
20. O'Driscoll BR, Rudenski A, Turkington PM, Howard LS. An audit of hypoxaemia, hyperoxaemia, hypercapnia and acidosis in blood gas specimens. *Eur Respir J*. 2012 Jan;39(1):219-21. doi: 10.1183/09031936.00042711.
21. Abdo WF, Heunks LM. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care* 2012;16(5):323. doi: 10.1186/cc11475
22. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63 Suppl 6:vi1-68. doi: 10.1136/thx.2008.102947
23. Kane B, Turkington PM, Howard LS, Davison AG, Gibson GJ, O'Driscoll BR. Rebound hypoxaemia after administration of oxygen in an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2011;342:d1557. doi: 10.1136/bmj.d1557
24. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal* 2017;50(2):1602-426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016
25. Keenan SP1, Sinuff T, Burns KE et al. Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. 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. doi: 10.1503/cmaj.100071
26. Trpković S, Pavlović A, Sekulić A, Marinković O, Stevanović K, Kalezić N. Invazivna ili neinvazivna ventilacija pluća u JIM - prednosti i nedostaci". In Kalezić N, editor. Proceedings of the Third Belgrade Anaesthesia Forum Apr 13th-15th 2018; pp. 158-69.
27. Trpković S, Pavlović A, Videnović N, Sekulić A, Marinković O, Zdravković R. Primena neinvazivne ventilacije u lečenju bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2015;37(3-4): 125-36. <http://scindeks.ceon.rs/article.aspx?query=ISSID%26and%2612834&page=1&sort=8&stype=0&backurl=%2fissue.aspx%3fissue%3d12834>
28. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Hartl S, European COPD Audit team. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax* 2013;68(12):1169-71. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203465
29. Roberts CM, Brown JL, Reinhardt AK, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: management of acute type 2 respiratory failure. *Clin Med* 2008;8(5):517-21. DOI: 10.7861/clinmedicine.8-5-517
30. BTS/ICS Guidelines for the Ventilatory Management of Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Adults. *Thorax* 2016;71(Suppl 2):pi1-i35. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208209
31. Ahmed SM, Athar M. Mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Indian Journal of Anaesthesia* 2015;59(9):589-98. DOI: 10.4103/0019-5049.165856