

# Primjena neinvazivne ventilacije visokoprotočnim nazalnim kanilama u pacijenata oboljelih od virusa Covid-19

---

Verović, Angelina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:482144>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-02**

*Repository / Repozitorij:*

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek  
Repository](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO**

**OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo**

**Angelina Verović**

**PRIMJENA NEINVAZIVNE  
VENTILACIJE VISOKOPROTOČNIM  
NAZALNIM KANILAMA U  
PACIJENATA OBOLJELIH OD VIRUSA  
COVID-19**

**Diplomski rad**

**Sveta Nedelja, 2021.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO**

**OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo**

**Angelina Verović**

**PRIMJENA NEINVAZIVNE  
VENTILACIJE VISOKOPROTOČNIM  
NAZALNIM KANILAMA U  
PACIJENATA OBOLJELIH OD VIRUSA  
COVID-19**

**Diplomski rad**

**Sveta Nedelja, 2021.**

Rad je ostvaren na Zavodu za pulmologiju Kliničke bolnica Dubrava

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Vladimir Grošić, dr. med.

Rad sadrži 41 list i 3 tablice.

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Znanstvena grana: Psihijatrija

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....   | 1  |
| 2. POSTUPCI.....  | 2  |
| 3. RAZRADA TEME.....  | 3  |
| 3.1. Anatomija i fiziologija pluća.....   | 3  |
| 3.2. Koronavirusna bolest.....  | 4  |
| 3.2.1. SARS-Cov-2 virus (Covid-19).....   | 5  |
| 3.2.2. Etiologija i epidemiologija bolesti .....  | 6  |
| 3.2.3. Patofiziologija bolesti.....   | 7  |
| 3.2.4. Klinička slika.....  | 9  |
| 3.2.5. Dijagnostički postupci.....  | 10 |
| 3.2.6. Liječenje koronavirusne bolesti .....  | 12 |
| 3.2.7. Komplikacije .....   | 14 |
| 3.3. Respiratorna potpora .....   | 15 |
| 3.3.1. Neinvazivna mehanička ventilacija.....   | 16 |
| 3.3.2. Primjena ventilacije visokoprotočnim nazalnim kanilama (HFNC) .....  | 16 |
| 3.4. Intervencije medicinske sestre u primjeni HFNC-a .....   | 19 |
| 3.4.1. Priprema uređaja .....   | 21 |
| 3.4.2. Priprema bolesnika .....   | 23 |
| 3.4.3. Održavanje prohodnosti dišnih puteva i adekvatna higijena nosa .....   | 24 |
| 4. ULOGA MEDICINSKE SESTRE U PRIMJENI NEINVAZIVNE VENTILACIJE<br>VISOKOPROTOČNIM NAZALNIM KANILAMA U PACIJENATA OBOLJELIH OD<br>VIRUSA COVID-19 ..... | 25 |
| 5. ZAKLJUČAK .....  | 27 |
| 6. SAŽETAK.....   | 28 |
| 7. SUMMARY .....  | 29 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 8. LITERATURA..... | 30 |
| 9. ŽIVOTOPIS ..... | 33 |

## POPIS KRATICA

|                  |   |
|------------------|---|
| COVID-19         | koronavirusna bolest  |
| HFNC             | visokoprotočne nazalne kanile (engl. <i>high nasal flow cannula</i> )   |
| P <sub>atm</sub> | atmosferski tlak  |
| P <sub>alv</sub> | alveolarni tlak   |
| P <sub>ip</sub>  | intrapleuralni tlak   |
| RNA              | ribonukleinska kiselina   |
| SZO              | Svjetska zdravstvena organizacija   |
| PHEIC            | hitno stanje javnog zdravstva međunarodne zabrinutosti (engl. <i>public health emergency of international concern</i> ) |
| kDa              | kilodalton  |
| ACE <sub>2</sub> | angiotenzin 2   |
| MCH              | glavni kompleks histokompatibilnosti (engl. <i>major histocompatibility complex</i> )                                   |
| HLA              | humani leukocitni antigen (engl. <i>human leukocyte antigen</i> )   |
| ARDS             | akutni respiratorni distress sindrom (engl. <i>acute respiratory distress syndrome</i> )                                |
| TIRF             | respiratorno zatajenja tipa 1 (engl. <i>type 1 respiratory failure</i> )  |
| SIRS             | sindrom upalnog odgovora (engl. <i>severe inflammatory response syndrome</i> )  |
| CDC              | Američki centri za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. <i>US Centers for Disease Control and Prevention</i> )          |

|                  |   |
|------------------|---|
| JIL              | jedinica intenzivnog liječenja  |
| NIV              | neinvazivna ventilacija   |
| PEEP             | pozitivni tlak na kraju izdisaja (engl. <i>positive end-expiratory pressure</i> )   |
| CO <sub>2</sub>  | uglični dioksid   |
| FiO <sub>2</sub> | frakcija udahnutog kisika (engl. <i>fraction of inspired oxygen</i> )               |
| SpO <sub>2</sub> | zasićenje periferne krvi kisikom (engl. <i>peripheral blood oxygen saturation</i> ) |
| AGP              | postupak stvaranja aerosola (engl. <i>aerosol generating procedure</i> )            |



## POPIS TABLICA

|   |    |
|---|----|
| Tablica 1. Ažurirani slučajevi infekcije COVID-om 19 2020. u svijetu .....  | 7  |
| Tablica 2. Biološki izvori u kojima se teški akutni respiratorni sindrom koronavirus može otkriti u pacijenata s koronavirusnom bolešću ..... | 11 |
| Tablica 3. Čimbenici koje je potrebno uzeti u obzir prilikom primjene HFNC-a .....  | 19 |

## 1. UVOD

Krajem 2019. godine u Wuhanu u Kini prvi je put izoliran novi koronavirus, sada nazvan teškim akutnim respiratornim sindromom (SARS-CoV-2). Koronavirus uzrokuje skup akutnih respiratornih bolesti, nazvan koronavirusna bolest 2019 (COVID-19). Najčešći razlog prijema pacijenta u jedinicu intenzivnog liječenja razvoj je akutnog hipoksemičnog zatajenja disanja, što je indikacija za primjenu neinvazivne ventilacije visokoprotocnim nazalnim kanilama (engl. *high nasal flow cannula* – HFNC), što uvelike može smanjiti potrebu za intubacijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom.

Iako se svijet bori za suzbijanje širenja virusa COVID-19 i ažurirane medicinske informacije u stvarnom vremenu dopiru do svih medicinskih centara u svijetu brže nego ikad, još je uvijek mnoštvo pitanja ostalo bez odgovora. Ogromni naponi pojedinih zemalja omogućili su vrijeme za bolju pripremu i povećanje svijesti o virusu, što uvelike može pomoći pulmolozima u borbi s pandemijom. Izvještaji iz Kine sugeriraju da je 81 % COVID-19 infekcija blagog tijeka, 14 % je iznimno ozbiljnog tijeka, a 5% zahtijeva intenzivno liječenje. Stopa smrtnosti u seriji objavljenoj iz Kine, Italije i Sjedinjenih Američkih Država kreće se od 1,4% u hospitaliziranih do 61,5 % u kritičnih pacijenata (1).

Kada infekcija virusom COVID-a 19 napreduje do akutne hipoksemijske respiratorne insuficijencije, to stanje zahtijeva visoku frakcijsku koncentraciju udahnutog kisika i razmatranje strategija primjene neinvazivne ventilacije. Nazalne kanile s visokim protokom kisika pojavile su se kao neinvazivna strategija koja poboljšava oksigenaciju i uklanjanje ugljičnog dioksida, u odnosu na druge strategije neinvazivne ventilacije (2).

Svjetska zdravstvena organizacija objavila je 29. ožujka 2020. godine kratki znanstveni prijedlog kojim se preporučuju mjere predostrožnosti protiv kapljica i kontakata tijekom provođenja skrbi za pacijente s infekcijom virusom COVID-19 i mjere opreza tijekom postupaka stvaranja aerosola. Stoga primjena visokog protoka kisika putem nazalnih kanila izaziva zabrinutost da HFNC može uzrokovati aerosolizaciju zaraznih čestica (2)..

## 2. POSTUPCI

Za pisanje diplomskog rada korištena je opisna metoda pretraživanjem dostupnih baza podataka na internetu. Pretražene su znanstvene baze podataka Hrčak, Embasa, Google Scholar, PubMed i Researchgate pomoću ključnih riječi.

Kriterij uključenja bila je literatura vezana za temu primjene visokoprotočnih nazalnih kanila u liječenju koronavirusne bolesti, dok je kriterij isključenja bila literatura starija od pet godina.

Ključne riječi na hrvatskom su jeziku: epidemiologija; HFNC; komplikacije; koronavirus; medicinska sestra; pacijent.

Ključne riječi na engleskom su jeziku: epidemiology; HFNC; complications; coronavirus; nurse; patient.

Literatura je uključivala 25 znanstvenih članaka, jednu knjigu i tri internetska izvora.

### 3. RAZRADA TEME

Svijet se danas suočava s najvećim zdravstvenim izazovom 21. stoljeća uzrokovanog virusom koji uzrokuje respiratornu bolest pod nazivom koronavirusna bolest 2019, odnosno bolest COVID-19. Kliničke su manifestacije bolesti raznolike, od asimptomatske infekcije do akutnog sindroma respiratornog distresa koji zahtijeva prijem u jedinice intenzivnog liječenja s endotrahealnom intubacijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom te je povezan s visokim rizikom za smrtnost (3).

#### 3.1. Anatomija i fiziologija pluća

Pluća su parni organi u obliku piramide koji su desnim i lijevim bronhom povezani s dušnikom, a na donjoj su površini pluća omeđena dijafragmom. Dijafragma je ravni mišić u obliku kupole koji se nalazi na dnu pluća i prsne šupljine. Pluća su zatvorena pleurama koje su pričvršćene za medijastinum. Desno je plućno krilo kraće i šire od lijevog, a lijevo zauzima manji volumen od desnog. Srčani zarez je udubljenje na površini lijevog pluća i omogućuje prostor za srce. Vrh pluća je gornja regija, dok je baza suprotna regija u blizini dijafragme. Kostalna površina pluća graniči s rebrima. Medijastinalna površina okrenuta je prema srednjoj liniji (4).

Svako se plućno krilo sastoji od manjih cjelina koje se nazivaju režnjevi. Pukotine razdvajaju ove režnjeve jedni od drugih. Desno se plućno krilo sastoji od tri režnja: gornjeg, srednjeg i donjeg režnja. Lijevo se plućno krilo sastoji od dva režnja: gornjeg i donjeg režnja. Bronhopulmonalni segment dioba je režnja, a svaki režanj sadrži više bronhopulmonalnih segmenata. Svaki segment prima zrak iz vlastitog tercijarnog bronha i krvlju se opskrbljuje vlastitom arterijom. Plućni režanj je pododjeljak formiran kao bronhijalna grana u bronhiolima. Svaka lobula prima svoj vlastiti veliki bronhiol koji ima više grana. Interlobularni septum je zid sastavljen od vezivnog tkiva koji razdvaja lobule jednu od druge (4).

Plućna ventilacija sastoji se od dva glavna koraka, udisaja i izdisaja. Udisaj je čin tijekom kojeg zrak ulazi u pluća, a izdisaj je čin koji uzrokuje napuštanje zraka iz pluća. Dišni ciklus jedan je slijed udisaja i izdisaja. Općenito se tijekom normalne inspiracije koriste dvije mišićne skupine: dijafragma i vanjski interkostalni mišići. Dodatni mišići mogu se koristiti ako je potreban veći rad disanja. Kad se dijafragma skuplja, ona se kreće inferiorno prema trbušnoj šupljini,

stvarajući veću torakalnu šupljinu i više prostora za pluća. Kontrakcija vanjskih interkostalnih mišića pomiče rebra prema gore i prema van, što dovodi do širenja rebrenog koša, što povećava volumen prsne šupljine. Zbog adhezivne sile pleuralne tekućine, širenje prsne šupljine prisiljava i pluća da se istežu i šire. Ovo povećanje volumena dovodi do smanjenja unutaralveolarnog tlaka, stvarajući tlak niži od atmosferskog. Kao rezultat, stvara se gradijent tlaka koji tjera zrak u pluća.

Glavni su mehanizmi koji pokreću plućnu ventilaciju atmosferski tlak ( $P_{atm}$ ), tlak zraka unutar alveola, nazvan alveolarni tlak ( $P_{alv}$ ) i tlak unutar pleuralne šupljine, nazvan intrapleuralni tlak ( $P_{ip}$ ). Alveolarni i intrapleuralni tlakovi ovise o određenim fizičkim značajkama pluća. Međutim, sposobnost disanja, da zrak ulazi u pluća tijekom udisaja, a izlazi iz pluća tijekom izdisaja, ovisi o zračnom tlaku u atmosferi i zračnom tlaku u plućima (4).

Uz razlike u tlakovima, disanje ovisi i o kontrakciji i opuštanju mišićnih vlakana dijafragme i prsnog koša. Sama su pluća pasivna tijekom disanja, što znači da nisu uključena u stvaranje pokreta koji pomaže udisaju i izdisaju. To je tako zbog adhezivne prirode pleuralne tekućine koja omogućuje izvlačenje pluća prema van kad se torakalni zid pomiče tijekom inspiracije. Odmak torakalne stijenke tijekom izdisaja uzrokuje kompresiju pluća. Kontrakcija i opuštanje dijafragme i interkostalnih mišića (koji se nalaze između rebara) uzrokuju većinu promjena tlaka koje rezultiraju udisajem i izdisajem. Ovi pokreti mišića i naknadne promjene tlaka uzrokuju nalet zraka ili izbacivanje iz pluća (4).

### **3.2. Koronavirusna bolest**

Nova pandemijska koronavirusna bolest 2019 (COVID-19) brzo se proširila svijetom nakon prvih slučajeva zabilježenih u Wuhanu u Kini krajem prosinca 2019. godine. Ubrzo nakon što je prepoznata epidemija u Wuhanu, otkriven je uzročnik. Virus je prvo dobio naziv novi koronavirus, 2019-nCoV, ali je ubrzo preimenovan u SARS-CoV-2. Riječ je o jednolančanom virusu ribonukleinske kiseline (RNA) od približno 27 – 32 kb i sedmom članu obitelji *Coronaviridae* koji uzrokuje bolesti kod ljudi. Virusni genom sekvenciran je ubrzo nakon izbijanja COVID-a 19, što je omogućilo razvoj dijagnostičkih testova i terapijskih ciljeva (5).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je da je epidemija teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirusa 2 (SARS-CoV-2) hitno stanje javnog zdravstva međunarodne zabrinutosti (engl. *public health emergency of international concern - PHEIC*).

### 3.2.1. SARS-CoV-2 virus (COVID-19)

Informativne analize pokazale su da SARS-CoV-2 ima karakteristike tipične za obitelj koronavirusa. Pripada betakoronavirusnoj 2B lozi. Početkom epidemije upale pluća u Wuhanu, znanstvenici su od pet pacijenata zaraženih SARS-CoV-2 dobili cjelovite sekvence genoma. Te sekvence genoma dijele 79,5 % identiteta sekvence s SARS-CoV. Očito je da se SARS-CoV-2 razlikuje od SARS-CoV-a. Smatra se da je to novi betakoronavirus koji ima sposobnost zaraze čovjeka. Znanstvenici su poravnali sekvencu genoma pune duljine SARS CoV-2 i druge dostupne genome betakoronavirusa. Rezultati ukazuju na najbliži odnos SARS-CoV-2 sa SARS-sličnim sojem koronavirusa Bat Coronavirus RaTG13 pronađenim kod šišmiša, s podudarnošću od 96 %. Ova istraživanja sugeriraju da bi SARS-CoV-2 mogao biti podrijetlom od šišmiša i SARS-CoV-2 mogao bi se prirodno razviti iz koronavirusa šišmiša RaTG13 (6).

Strukturno, SARS-CoV-2 ima četiri glavna strukturna proteina, uključujući šiljasti (S) glikoprotein (S), mali omotač glikoproteina (E), membranski glikoprotein (M) i nukleokapsidni protein (N), kao i nekoliko pomoćnih proteina. Šiljak ili S glikoprotein je transmembranski protein s molekularnom težinom od oko 150 kilodaltona (kDa) koji se nalazi u vanjskom dijelu virusa. Protein S tvori homotrimere koji strše na virusnoj površini i olakšavaju vezivanje virusa ovojnice na stanice domaćina privlačenjem enzima koji pretvara angiotenzin 2 (ACE<sub>2</sub>) eksprimiran u stanicama donjeg respiratornog trakta. Ovaj glikoprotein cijepa se furin-sličnom proteazom stanice domaćina na dvije podjedinice, S1 i S2. Dio S1 odgovoran je za određivanje dometa virusa domaćina i staničnog tropizma sa sastavom domene koja se veže na receptor, dok S2 funkcionira kao posrednik u fuziji virusa u prijenosnim stanicama domaćina. Nukleokapsid poznat kao N protein strukturna je komponenta CoV koja se lokalizira u endoplazmatski retikulum, Golgijeve regije, koja je strukturno vezana za materijal nukleinske kiseline virusa. Budući da je protein vezan za RNA, protein je uključen u procese koji se odnose na virusni genom, ciklus replikacije virusa i stanični odgovor stanica domaćina na virusne infekcije. N protein također je jako fosforiliran i sugerira se da dovodi do strukturnih promjena koje pojačavaju afinitet za virusnu RNA (7).

### 3.2.2. Etiologija i epidemiologija bolesti

Kompletna analiza virusnog genoma otkriva da virus dijeli 88 % identiteta sekvence s dva koronavirusa slična teškim akutnim respiratornim sindromima, ali je udaljeniji od teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV). Stoga je privremeno nazvan novim koronavirusom 2019. godine (SARS-CoV-2).

Putovanje u provinciju Hubei u Kini bilo je povezano s početnim slučajevima koronavirusne bolesti, ali sve veća prevalencija koja je rezultat prijenosa s pojedinca na pojedinca zabilježena je unutar i izvan Kine. U prosincu 2019. više od 90 % prijavljenih slučajeva koronavirusne bolesti bilo je iz provincije Hubei. Međutim, do ožujka 2020. godine, najveća prevalencija COVID-a 19 zabilježena je u Italiji, Sjedinjenim Američkim Državama, Španjolskoj, Francuskoj, Iranu i Njemačkoj (8).

Istraživanja su pokazala da se transmisija SARS-CoV-2 javlja s osnovnim reprodukcijским brojem ( $R_0$ ) od 2,2 do 2,6. To znači da u prosjeku svaka zaražena osoba može potencijalno proširiti SARS-CoV-2 na 2,2 – 2,6 drugih osoba. Tijekom početnog izbijanja, u epidemiološkom istraživanju 425 slučajeva koronavirusa u Wuhanu, 56 % bili su muškarci, a medijan dobi zaraženih pojedinaca bio je 59 godina, dok je 11. veljače 2020. godine 86,6 % zaraženih osoba bilo u dobi između 30 i 70 godina. Ukupna stopa smrtnosti slučajeva iznosila je 2,3 %, a 80,9 % dokumentiranih slučajeva nisu bili ozbiljni. Oko 3,8 % prijavljenih slučajeva u bolnici bili su zdravstveni radnici, a 14,6 % tih slučajeva bilo je kronično ili kritično. Mali broj slučajeva (2,1 %) zabilježen je za novorođenčad zaraženu virusom. Pojedinci ozbiljno zaraženi koronavirusom pronađeni su uglavnom među pacijentima starijim od 80 godina, što čini oko 14,8 % od ukupnog broja (8).

Stopa smrtnosti slučajeva iznosila je 0,9 % za zaražene osobe bez komorbidnih stanja, dok je 10,5 % zabilježeno za inficirane osobe s komorbiditetima poput kardiovaskularnih poremećaja. Ukupno se procjenjuje da su stope smrtnosti između 11 i 15 %. Pokazalo se da se stopa smrtnosti slučajeva izvan Kine kreće od 1,2 do 5,1 %, dok je stopa provincije Hubei bila 18 %. Uspoređujući druge trenutne epidemijske bolesti poput bolesti virusa ebole ili SARS-a, srednja stopa smrtnosti od simptoma iznosila je oko 4,2 % za koronavirusnu bolest i niža je od one za SARS (9,56 %) i bolest virusa ebole (39,53 %). Za pandemiju gripe H1N1 2009. i pandemiju gripe 2017. zabilježeno je još oko 220 slučajeva. Predloženo 14-dnevno razdoblje inkubacije za koronavirusnu bolest temelji se na poznatom razdoblju inkubacije za slične koronavirusne

nakon prve izloženosti. Stvarno trajanje inkubacije je 5,2 dana, međutim, to može biti između 2 i 14 dana. U oko 22 do 33% zaraženih osoba dokumentirane su pridružene infekcije, a one mogu biti veće kod osoba s kritičnim stanjima (8).

Svjetska zdravstvena organizacija ovu je epidemiju proglasila šestom nuždom u javnom zdravstvu, a kasnije je imenovana koronavirusnom bolesti 2019.). Tablica 1 prikazuje epidemiološke podatke oboljelih u cijelom svijetu.

Tablica 1. Ažurirani slučajevi infekcije COVID-om 19 od 2020. godine u svijetu

| <b>Regija</b>    | <b>Ukupan broj</b> | <b>Ukupan broj smrtnih ishoda</b> | <b>Ukupan broj oporavljenih</b> | <b>Ukupan broj aktivnih slučajeva</b> |
|------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Azija            | 13,328,711         | 237,480                           | 11,789,290                      | 1,292,941                             |
| Europa           | 8,921,074          | 255,942                           | 3,571,142                       | 5,093,990                             |
| Sjeverna Amerika | 10,822,292         | 346,631                           | 7,204,179                       | 3,271,482                             |
| Južna Amerika    | 9,465,599          | 290,300                           | 8,451,570                       | 723,729                               |
| Afrika           | 1,747,522          | 41,854                            | 1,429,087                       | 276,581                               |
| Oceanija         | 36,585             | 967                               | 31,776                          | 3,842                                 |

Izvor: Modificirano prema referenci 7.

Prema podacima sa službene stranice Vlade Republike Hrvatske o koronavirusnoj bolesti, od prvog slučaja koji se pojavio u veljači 2020. godine do danas, u Republici Hrvatskoj ukupno je bilo oko 400 000 oboljelih od koronavirusne bolesti i preko 8 000 smrtnih slučajeva. Najviše slučajeva oboljelih registrirano je u Gradu Zagrebu (70 624), a najmanje u Požeško-slavonskoj županiji (3 885) (9).

### 3.2.3. Patofiziologija bolesti

Nakon ulaska virusa u stanice organizma domaćina, stanice za predstavljanje antigena prepoznaju antigen virusa. To je vitalno za antivirusni imunitet stanice domaćina. Glavni



kompleks histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex* - MHC) kod ljudi, ili humani leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen* - HLA), uključeni su u prezentaciju antigenih peptida, nakon čega slijedi prepoznavanje peptida virusom specifičnim citotoksičnim T limfocitima. Dakle, znanje o prezentaciji SARS-CoV-2 pomoći će razumijevanju patogeneze koronavirusne bolesti. Nažalost, informacije su i dalje špekulativne i može se koristiti samo bivša dokumentacija SARS koronavirusa. Molekule MHC I u velikoj su mjeri odgovorne za prezentaciju antigena koronavirusnog virusa SARS. Međutim, MHC II također sudjeluje u prezentaciji antigena (8).

Prethodne studije pokazuju da su mnogi polimorfizmi HLA slični u osjetljivosti na SARS-CoV, međutim, polimorfizmi gena za lektin koji veže manozu s prezentacijom antigena povezani su s visokim šansama za razvoj SARS koronavirusne bolesti.

Epidemiološki podaci sugeriraju da su kapljice koje se šire nakon kontakta „licem u lice“ tijekom razgovora, kašlja ili kihanja najčešći način prijenosa. Dugotrajna izloženost zaraženoj osobi (koja je u krugu od 2 metra najmanje 15 minuta) i kraća izloženost osobama koje imaju simptome (npr. kašalj) povezani su s većim rizikom za prijenos, dok će kraća izloženost asimptomatskim kontaktima manje vjerojatno rezultirati prijenosom. Širenje površinama (dodirivanje površine s virusom na njoj) još je jedan mogući način prijenosa. Prijenos se može dogoditi i aerosolima (manje kapljice koje ostaju suspendirane u zraku), ali nije jasno je li to značajan izvor zaraze kod ljudi izvan laboratorijskog okruženja (9).

Trenutno se vjeruje da je infekcija majke virusom SARS-CoV-2 povezana s malim rizikom za vertikalni prijenos. U većini prijavljenih serija infekcija majki SARS-om CoV-2 dogodila se u trećem tromjesečju trudnoće, bez smrtnih ishoda majki i povoljnog kliničkog tijeka u novorođenčadi. Klinički značaj prijenosa SARS-CoV-2 s neživih površina teško je protumačiti bez poznavanja minimalne doze virusnih čestica koje mogu pokrenuti infekciju. Čini se da se virusno opterećenje zadržava na površinama načinjenih od nepropusnih materijala, poput nehrđajućeg čelika i plastike u odnosu na propusni materijal poput kartona. Virus je identificiran na nepropusnim površinama od 3 do 4 dana nakon inokulacije (9).

Dokumentirana je široko rasprostranjena virusna kontaminacija bolničkih soba. Međutim, smatra se da količina virusa otkrivena na površinama brzo propada u roku od 48 do 72 sata. Primarnim se prijenosom i dalje smatra izravni kontakt s inficiranom osobom.

### 3.2.4. Klinička slika

Virus COVID-19 novi je humani virus, a kao rezultat toga, njegova virulencija i putanja bolesti još uvijek nisu potpuno razumljivi, a liječenje je moralo biti razvijano kako je pandemija napredovala. U svim zemljama, otkako je bolest prvi put identificirana, prihvaćeno je da velik broj bolesnika s teškom COVID-19 bolešću razvija akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) i zahtijeva respiratornu potporu (10).

Uobičajeni simptomi infekcije virusom SARS-CoV-2 su vrućica (83 % – 98 %), kašalj (50 % – 82 %), umor (25 % – 44 %), otežano disanje (19 % – 55 %) i bol u mišićima (11 % – 44 %). U nekih se pacijenata bolest manifestira i prekomjernim stvaranjem sekreta, rinorejom, stezanjem u prsima, upalom grla, mučninom, povraćanjem, proljevom, glavoboljom, gubitkom osjećaja okusa i mirisa nekoliko dana prije pojave vrućice, što upućuje na to da je vrućica kritičan, ali ne i jedini početni simptom infekcije. Neki su pacijenti imali samo blagu temperaturu, blagi umor ili čak bili asimptomatski (11).

Oko 80 % infekcija virusom SARS-CoV-2 u ambulantnih bolesnika očituje se kao blaga respiratorna bolest i obično se liječe izvanbolničkom skrbi. Oko 15 % pacijenata treba stacionarnu njegu zbog umjerene do teške upala pluća. Među hospitaliziranim pacijentima, medijan vremena od početnih simptoma do pojave dispneje iznosi pet dana, a medijan vremena za hospitalizaciju je 5 dana. Progresija bolesti može biti iznimno brza, što dovodi do višestrukog zatajenje organa i smrti kod teško bolesnih pacijenata. Prijem u jedinicu intenzivnog liječenja zahtijeva 3 % – 29 % radi liječenja komplikacija, uključujući hipoksemijsko zatajenje dišnog sustava ili hipotenziju, a ukupna stopa smrtnosti je približno 3,8 % (11).

Definirano kao respiratorno zatajenje tipa 1 (engl. *type 1 respiratory failure* – T1RF), u pacijenata se razvija hipoksija ( $\text{PaO}_2 < 8\text{kPa}$ ), bez hiperkapnije (zadržavanje ugljičnog dioksida ili  $\text{PaCO}_2$ ). U pacijenata koji se najčešće pogoršavaju hipoksijom, dodatni simptomi uključuju tahipneju, povećanu upotrebu pomoćnih dišnih mišića, tahikardiju, blijedu i hladnu periferiju, znojenje, zbunjenost, uznemirenost ili smanjenu razinu svijesti i cijanozu (10).

Da bi se slučajevi bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 smatrali kroničnim, moraju zadovoljiti sljedeće značajke:

- zasićenje kisikom veće ili jednako 93 %
- broj respiracija veći ili jednak 30 udisaja / min

- parcijalni tlak kisika veći od 300 mmHg
- prisutnost više od 50 % infiltracije pluća unutar 24 – 48 sati
- dispneja (8)

Pojedinci zaraženi virusom u kritičnoj fazi su oni pacijenti s višestrukim oštećenjem organa, septičkim šokom i/ili respiratornom insuficijencijom.

### 3.2.5. Dijagnostički postupci

Unatoč tome što mnogi biološki aspekti ove teške infektivne bolesti ostaju uglavnom nejasni, sada je jasno prepoznato da je rano liječenje povezano s puno boljim ishodom, s nižim napredovanjem prema sistemskim komplikacijama, uključujući imunosupresiju, razvoj „oluje citokina” i sindrom upalnog odgovora (engl. *severe inflammatory response syndrome* - SIRS). U toj je perspektivi sada gotovo neupitno da laboratorijska dijagnostika ima važnu, gotovo vitalnu ulogu u COVID-u 19, kao i u mnogim drugim ljudskim poremećajima (12).

Svjetska zdravstvena organizacija trenutno definira „potvrđeni slučaj” bolesti COVID-19 u pacijenta koji je dobio laboratorijsku potvrdu infekcije SARS-CoV-2, bez obzira na prisutnost kliničkih znakova i simptoma. Gotovo logična posljedica ove izravne konotacije jest da je etiološka dijagnoza COVID-a 19 moguća samo otkrivanjem materijala nukleinske kiseline, odnosno RNA SARS-CoV-2 u biološkim uzorcima. Prema SZO-u i Američkim centrima za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *US Centers for Disease Control and Prevention* - CDC), materijal koji se prikuplja za početno testiranje na COVID-19 uključuje uzorke gornjih dišnih putova (nazofaringealni i orofaringealni bris ili ispiranje u ambulantnih pacijenata) i/ili donje respiratorne uzorke (ispljuvak i/ili endotrahealni aspirat ili bronhoalveolarno ispiranje) u hospitaliziranih pacijenata. Dodatni biološki uzorci koji se mogu testirati uključuju uzorke krvi, stolice, mokraće i sline, iako značaj identifikacije virusa u tim uzorcima ostaje neutvrđen (tablica 2). Kada se biološki uzorci točno sakupe (posebno nazofaringealni i orofaringealni brisevi) stavljaju se u odvojene sterilne epruvete, koje sadrže 23 ml virusnog transportnog medija, i moraju se držati u hladnjaku na 2 do 4 °C manje od 4 dana, ili smrznuti na -70 °C dok se ne izvrši ispitivanje. Obrada uzoraka koji ne udovoljavaju ovim strogim predanalitičkim zahtjevima može biti povezana s generiranjem „lažno negativnih” rezultata ispitivanja (12).

Tablica 2. Biološki izvori u kojima se teški akutni respiratorni sindrom koronavirus može otkriti u pacijenata s koronavirusnom bolešću

| <b>Biološki uzorak</b>                   | <b>Stopa otkrivanja</b> |
|--|-------------------------|
| Bronhoalveolarni aspirat                 | > 90 %                  |
| Slina                                    | ~ 90 %                  |
| Ispljučak                                | ~ 70 %                  |
| Nazofaringealni i orofaringealni brisevi | ~ 70 %                  |
| Bris nosa                                | ~ 60 %                  |
| Bris ždrijela                            | ~ 30 %                  |
| Stolica                                  | ~ 30 %                  |
| Aspirat gornjih dišnih puteva            | ~ 30 %                  |
| Uzorak krvi                              | ~ 15 – 30 %             |

Izvor: Modificirano prema referenci 12.

Pored virusnih kultura, lančane reakcije polimeraze reverzne transkripcije (rRT-PCR) respiratornih uzoraka postale su i standardni dijagnostički test za COVID-19 od njegovog uvođenja u prva tri velika kineska istraživanja. Razvijeni su komercijalni rRT-PCR testovi, serološki testovi koji koriste enzimске imunološke testove ili imunološke testove s lateralnim protokom kako bi se istovremeno ili odvojeno detektirala antitijela na SARS-CoV-2 IgA, IgM ili IgG i antigen SARS-CoV-2. Ova dijagnostička metoda može identificirati virusni genom ciljanjem antitijela s otvorenim okvirom na antitijela SARS-CoV-2, proteine omotača (E), nukleokapsidni protein (N), RNA ovisne gene RNK polimeraze (RdRp) i N1, N2 i N3 (3N) ciljane gene, te stoga ostaje standardna metoda za potvrđivanje dijagnoze SARS-CoV2. RT-PCR u stvarnom vremenu pomoću protokola preporučenog od SZO-a i ciljnih gena primijenjen je za otkrivanje SARS-CoV-2 u nazofaringealnim i orofaringealnim brisevima, ispljuvku, bronhoalveolarnom aspiratu, uzorcima četkica za bronhoskop, slini, stolici, krvi i urinu (13).

### 3.2.6. Liječenje koronavirusne bolesti

Kao rezultat utvrđenog utjecaja pandemije na zdravstvene sustave širom svijeta, provedena su mnoga klinička ispitivanja koja procjenjuju učinkovitost različitih terapijskih mogućnosti. Do 24. travnja registrirano je preko 500 kliničkih ispitivanja liječenja COVID-19, a trenutno je na *Clinicaltrials.gov* registrirano 2680 studija liječenja (5). Koronavirusna bolest liječi se:

1. antivirusnom farmakološkom terapijom
2. imunološkom terapijom
3. inhibitorima interleukina
4. respiratornom potporom

Remdesivir (GS-5734) novi je analogni nukleotidni predlijek u parenteralnom obliku. Trenutno je jedini antivirusni lijek protiv SARS-a CoV-2 koji je potvrđen kao učinkovit u kliničkim ispitivanjima. Podvrgava se metaboličkoj konverziji u stanicama u aktivni metabolit koji inhibira virusnu RNA-ovisnu RNA polimerazu. Remdesivir je otkriven tijekom postupka probira za lijekove s aktivnošću protiv *Coronaviridae* i *Flaviviridae* i pokazao je aktivnost protiv SARS-CoV-2 *in vitro*. Farmakokinetika remdesivira ocjenjivana je u prvoj fazi kliničkih ispitivanja na eboli. Intravenske doze između 3 mg i 225 mg dobro su se podnosile i pokazale su linearnu farmakokinetiku unutar raspona doza. Doza bubrežne prilagodbe nije procijenjena, međutim, remdesivir se ne preporučuje pacijentima s procjenom brzine glomerularne filtracije <30 ml/min (5).

Favipiravir (T705) je oralni predlijek nukleotida purina koji inhibira RNA-ovisnu RNA polimerazu i inducira smrtonosne mutacije transverzije RNA. Sigurnost i djelotvornost favipiravira potvrđena je kod gripe i trenutno je dostupan za liječenje gripe u Japanu. Prethodna klinička ispitivanja provedena tijekom izbijanja ebole sugerirala su da je favipiravir aktivan u pacijenata s ebolom s velikim virusnim opterećenjem. Studije na zdravim ispitanicima pokazale su kratko vrijeme poluraspada favipiravira od 2,5 do 5 sati. Doziranje varira i ovisi o vrsti zarazne bolesti; za liječenje COVID-a 19 treba razmotriti veće doze (5).

Ribavirin je analog gvanozina s antivirusnim djelovanjem širokog spektra. Zanimanje za njega poraslo je nakon pojave SARS-CoV-2, međutim, relevantni klinički podaci o njegovoj učinkovitosti i primjeni u bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 su ograničeni. Većina podataka dolazi iz istraživanja na SARS-CoV-1, na primjer, studija ribavirina koji se primjenjuje u

kombinaciji s lopinavirom/ritonavirom za liječenje pacijenta s akutnim respiratornim distres sindromom (5).

Obzirom na ulogu imunološkog sustava u obrani čovjekova organizma, imunomodulacija bi se mogla smatrati važnom strategijom za suzbijanje bolesti COVID-19 uzimajući u obzir stanje imunološkog sustava pacijenta u različitim fazama bolesti. Takve imunomodulatorne intervencije mogu se postići na sljedeći način:

1. uporabom cjepiva
2. primjenom interferona
3. primjenom rekonvalescentne plazme
4. primjenom protuupalnih sredstava, antitijela i drugih klasa imunomodulatora (14)

Supresija imunoloških odgovora posredovanih interferonom I putem SARS-CoV-2 već je potvrđena. Iako se pokazalo da se interferon bori protiv virusa i preporučuje se za liječenje bolesti, neki proturječni podaci pokazali su da interferon može pojačati ekspresiju ACE2, a time i ulazak virusa u stanice. S druge strane, pozitivni su rezultati pronađeni uporabom interferona tipa I, uključujući interferon-beta-1a u nekoliko kliničkih ispitivanja. Razlika u načinu primjene, bilo potkožnom ili intravenoznom, predložena je kao razlog za različite učinke zabilježene o interferonu beta-1a u nekim studijama. Interferon-beta već se ispituje u kombiniranom protokolu u međunarodnom kliničkom ispitivanju, koje je u zemljama partnerima pokrenulo SZO, koje se naziva „Solidarnost” (14).

Terapija rekonvalescentnom plazmom uključuje primjenu plazme oporavljenih pacijenata na trenutno inficirane pacijente. Osnovni pristup koji stoji iza ove terapije je da antitijela prisutna u plazmi rekonvalescentnih pacijenata mogu biti korisna protiv virusa i u jačanju urođenog imunološkog sustava. Alternativna terapija mogla bi biti plazma odvojena od krvi ozdravljenih od SARS-CoV-2, imajući na umu porast broja pacijenata zahvaćenih ovom bolešću širom svijeta. Ovaj terapijski pristup može modulirati imunopatologiju povezanu s virusnim bolestima poput COVID-a 19. Pažljiva klinička procjena mogla bi odrediti učinkovitost ove pasivne imunoterapije u smanjenju pogoršanja i stope smrtnosti bolesnika s COVID-om 19 (8).

Smatra se da su cjepiva konačna zaštita za spašavanje svjetske populacije od novog virusa. Nedostatak prethodne izloženosti ljudskog imunološkog sustava virusu SARS-CoV-2 smatra se glavnim čimbenikom visokog rizika. Stoga bi aktivna imunizacija cjepivima mogla pripremiti tijelo na otpor protiv ove infekcije. Vrlo brzo nakon pronalaska genetske sekvence

virusa, započeo je razvoj cjepiva, a neviđenom brzinom ga je pratilo nekoliko istraživačkih skupina i farmaceutskih tvrtki. Nekoliko javnih i privatnih tijela posvetila su ogromna ulaganja za unapređenje ovog projekta (14).

### 3.2.7. Komplikacije

Komplikacije COVID-a 19 uključuju, među ostalim, upalu pluća, sindrom akutnog respiratornog distresa, srčanu ozljedu, aritmije, septički šok, disfunkciju jetre, akutnu ozljedu bubrega i zatajenje više organa. Otprilike 5 % bolesnika s COVID-om 19 i 20 % hospitaliziranih ima ozbiljne simptome koji zahtijevaju intenzivno liječenje. Sve su češće zabilježene srčane ozljede, uključujući povišenje troponina, akutno zatajenje srca, poremećaje ritma i miokarditis, a 10 do 25 % hospitaliziranih pacijenata s COVIDom-19 razvija protrombotsku koagulopatiju koja rezultira venskim i arterijskim trombemboličkim događajima. Neurološke manifestacije uključuju poremećaj svijesti i moždani udar (15).

Hipertenzija, dijabetes, zatajenje srca i bolest koronarnih arterija najčešći su popratne bolesti koje su identificirani u bolesnika s COVID-om 19. Neuravnotežena aktivacija ACE 2 / angiotenzinskog puta povezana je s proupalnim stanjem i pretpostavlja se da uzrokuje ozbiljniju bolest u pacijenata s kardiovaskularnim komorbiditetima. Osim toga, liječenje ACE inhibitorima/blokatorima angiotenzin II receptora i visoka razina ekspresije ACE 2 mogu dovesti do odgođenog virusnog klirensa i sklonosti ovih osoba COVID-u 19 (16).

Patofiziološki razlog za objašnjenje smrtnosti od COVID-a 19 pacijenata s kardiovaskularnim bolestima nedavno su objasnili Xiong i sur. Ozljeda miocita nastaje kada metabolički zahtjevi izazvani virusnom upalom povećavaju izazov za slabo srce. Iz patološke analize nije zabilježena niti izravna virusna invazija virusa na srčano tkivo, niti limfocitna infiltracija u skladu s miokarditisom. Izuzetno je nekroza miocita primijećena u analizi obdukcije pacijenata iz New Orleansa, što sugerira da SARS-CoV-2 može napasti pericite i prouzročiti disfunkciju mikrocirkulacije (16).

Teški bolesnici s COVID-om 19 imaju povećani rizik od tromboze zbog nepokretnosti, upalnog stanja, tromboze izazvane hipoksijom i potencijalne invazije virusa na endotelne stanice. Endotelne stanice potencijalne su mete za SARS-CoV-2 zbog visoko izraženih ACE 2 receptora. Oštećenje endotela i oštećenje prirodnog protuupalnog stanja vjerojatno će biti

povezano s koagulopatijom povezanom s COVID-om 19. Znanstvenici su otkrili vezu između proupalnog stanja i koagulopatije COVID-19, a prisutnost antifosfolipidnih antitijela popraćenih cerebralnim infarktom zabilježena je u nekoliko slučajeva kritično bolesnih bolesnika s COVID-om 19 (16).

Što se tiče rizika od intrauterinog prijenosa COVID-a 19 postoje različite neizvjesnosti. Ograničeni dokazi sugeriraju da je moguć vertikalni prijenos virusa COVID-19 tijekom kasne trudnoće. Povećana potreba za kisikom i fiziološka anemija tijekom trudnoće potencijalni su čimbenici koji mogu pogoršati težinu bolesti, a osim toga, slabljenje odgovora Th1 i stimulacija okoliša Th2 pridonose osjetljivosti na virusne infekcije. Podaci o kliničkim implikacijama COVID-a 19 u trudnoći ograničeni su na izvještaje o slučaju i serije slučajeva. Prema pregledu serije slučajeva, među 32 trudnice zaražene SARS-CoV-2, 6 % je zahtijevalo zbrinjavanje u jedinicama intenzivnog liječenja, a u 47 % pacijentica dogodilo se prijevremeno rođenje. COVID-19 vjerojatno povećava rizik od pobačaja i ograničenja intrauterinog rasta (17).

### **3.3. Respiratorna potpora**

Otprilike 5 % pacijenata koji obole od COVID-a 19 zahtijeva zbrinjavanje u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). To je obično starija populacija, uglavnom pacijenti stariji od 60 godina, s popratnim bolestima poput hipertenzije, dijabetesa, srčanih bolesti i pretilosti. Stopa intubacije i mehaničke ventilacije među pacijentima primljenim u JIL je različito zabilježena od 71 % do 90 %. Kada se kod ovih pacijenata razvije hipoksemična respiratorna insuficijencija, ubrzano dolazi do potrebe dodavanjem kisika s malim protokom putem nazalnih kanila do primjene maski za lice, a zatim izravno do intubacije i mehaničke ventilacije. Razlozi za brzo pribjegavanje invazivnoj mehaničkoj ventilaciji uključuju zabrinutost da se može dogoditi brzi pad respiratornog statusa, da ublažavanje širenja virusa zahtijeva ograničavanje ulaska u sobu zaraženog pacijenta i da drugi dišni modaliteti poput HFNC-a, neinvazivne ventilacije (NIV) i budnog (neintubiranog) proniranja (pozicioniranja pacijenta u položaj na truhu) mogu rezultirati širenjem virusnih čestica u atmosferu. U prisustvu obostranog neprozračivanja pluća i hipoksemijskog respiratornog zatajenja, većina intubiranih pacijenata zahtijeva primjenu tidalnog volumena i odgovarajućeg protektivnog pozitivnog tlaka na kraju izdisaja (engl. *positive end-expiratory pressure* - PEEP) (18).



### **3.3.1. Neinvazivna mehanička ventilacija**

Najvjerojatniji uzrok smrti uslijed infekcije virusom COVID-a 19 je ekstremno zatajenje dišnog sustava. Stoga se u liječenju ove bolesti koriste sredstva za respiratornu potporu, poput neinvazivne mehaničke ventilacije koja, ako se pravilno odabere i na vrijeme primijeni, uvelike može smanjiti broj smrtnih ishoda u teško oboljelih pacijenata. Međutim, smjernice iz različitih regija za primjenu NIV-a u pacijenata s COVID-om 19 nisu u skladu (19).

Od početka pandemije virusa SARS-CoV-2 raspravlja se o ulozi neinvazivne respiratorne potpore u pacijenata s akutnim hipoksemijskim respiratornim zatajenjem. Neinvazivna ventilacija može pomoći u izbjegavanju endotrahealne intubacije i invazivne mehaničke ventilacije, međutim, stopa neuspjeha liječenja može biti i do 60 %, a pacijenti izloženi odgođenoj intubaciji imaju lošiji klinički ishod (20).

NIV se preporučuje kao preventivna strategija za izbjegavanje intubacije kod hipoksemičnog pacijenta s akutnim respiratornim zatajenjem samo kada ga provode iskusni timovi, i to pacijentima s pneumonijom stečenom u zajednici ili ranim ARDS-om bez ikakvih povezanih većih disfunkcija organa i koji su u mogućnosti surađivati tijekom primjene terapije (1).

Pandemija SARS-CoV-2 naglasila je nesigurnost u vezi s početnim upravljanjem hipoksemijskim respiratornim zatajenjem. Hipoksemijska respiratorna insuficijencija najčešća je životno opasna komplikacija bolesti COVID-19. Optimalna početna respiratorna potpora za ove pacijente je kontroverzna i primijenjeni su različiti pristupi s promjenjivim stopama uspjeha. Budući da je primjena visokoprotocnog kisika putem nazalnih kanila jednostavna za uporabu i ima kliničke i fiziološke učinke, preporučuje se kao prva linija intervencije za respiratornu potporu u bolesnika s hipoksemijom i široko se primjenjuje u bolesnika oboljelih od COVID-a 19 (20).

### **3.3.2. Primjena ventilacije visokoprotocnim nazalnim kanilama (HFNC)**

Ventilacija visokoprotocnim nazalnim kanilama (HFNC) se odnosi na primjenu oksigeniranog plina visokog protoka, koji je zagrijan i ovlažen prema tjelesnim uvjetima, koji se isporučuje putem nazalnih kanila pri maksimalnim protocima u rasponu od 40 do 80 L/min, ovisno o

proizvođaču. To je jedna od novijih načina ventilacije koji se razvio u proteklih 8 godina. Zagrijavanje i vlaženje čine primjenu lako podnošljivom jer bi suhi hladni plin pri tim brzinama protoka brzo isušio nosnu sluznicu, uzrokujući neugodan osjećaj peckanja. Podnošljivost također poboljšava meko, labavo smješteno nazalno sučelje koje ne ometa govor ili mogućnost primjene hrane i tekućine tijekom uporabe. Toplina i vlaženje također pomažu u održavanju hidratacije i pokretljivosti sekreta te u očuvanju mukocilijarne funkcije (18).

HFNC pomaže u oksigenaciji ispiranjem nazofarinksa tijekom izdisaja, tako da prvi bolus zraka tijekom inspiracije nije samo zrak nakon izdisaja, već je djelomično osvježen kisikovim plinom HFNC-a. Također, u usporedbi s primjenom kisika standardnim tehnikama, velika brzina protoka HFNC-a približava se brzini inspiratornog protoka kod pacijenata s dispnejom, koja može premašiti 60 L/min. Na primjer, maska sa spremnikom osigurava protok kisika do samo 15 L/min, tako da je razrjeđivanje kisika veće nego kod HFNC-a. Ispiranje nazofarinksa također ispire anatomske mrtvi prostor, poboljšavajući učinkovitost ventilacije, što zajedno sa smanjenjem brzine disanja, vjerojatno uzrokovanim usporavanjem izdisaja ulazećim plinovima, pridonose smanjenom radu disanja u minuti. Ekspiratorna impedancija također stvara pozitivni ekspiracijski tlak koji doseže rani maksimum tijekom izdisaja, što iznosi približno 1 cm H<sub>2</sub>O/10 L/min visokog protoka i pokazalo se da povećava volumen pluća na kraju izdisaja. Dakle, HFNC je više od pukog dodavanja kisika, vrlo je dobro podnošljiv uređaj za pomoć pri ventilaciji s više potencijalno povoljnih fizioloških svojstava koji je također jednostavan i siguran za primjenu (18).

Uz nazalne kanile visokog protoka (HFNC) ventilacijski je oslonac u stanju isporučiti velik protok pravilno zagrijanog i vlažnog zraka. Omogućuje pouzdanu isporuku kisika i omogućuje povišeni udio udahnutog kisika (FiO<sub>2</sub>), od 21 % do gotovo 100 %, sprječavajući razrjeđivanje kisika sobnim zrakom. Relativno malo sučelje i fiziološka temperatura ove terapije omogućavaju vrlo visoku toleranciju. Ukupna usklađenost veća je od NIV-a (21).

HFNC je pokazao da poboljšava rezultate oksigenacije, rada disanja, brzine disanja i smanjuje dispneju u pacijenata s hipoksemijskim respiratornim zatajenjem. Pojačani rad disanja može se procijeniti na temelju brzine disanja i oštećene torako-abdominalne sinkronije. To su signali akutnog respiratornog distresa koji može dovesti do invazivne ili neinvazivne ventilacije. Istraživanja su pokazala da HFNC smanjuje potrebu za endotrahealnom intubacijom. Tijekom pandemije virusa COVID-19, HFNC se koristio za potporu respiratornom zatajenju kod kritičnih pacijenata, iako nema kliničkih ispitivanja koja bi razjasnila njegovu sigurnost i

djelotvornost. Pojavile su se neke zabrinutosti oko pokretanja HFNC-a u pacijenata s akutnim respiratornim zatajenjem, jer dugotrajna hipoksemija može dovesti do lošijih ishoda, a osim toga može odgoditi eskalaciju do ventilacije. Usvajanje HFNC-a kao primarne ili spasilačke terapije respiratornog zatajenja sekundarnog u odnosu na COVID-19 dovelo je do sličnih problema. Kako je hipoksemična normokapnička respiratorna insuficijencija općenito prihvaćena kao pokazatelj primjene HFNC-a, njegova je primjena opsežna za COVID-19 od same pojave pandemije (21).

Važno je savjetovati pacijentu da diše zatvorenih usta budući je dokazano da se na taj način optimizira postignuti tlak i na taj način maksimalizira učinak uklanjanja ugljičnog dioksida (CO<sub>2</sub>). Činjenica da pacijent zahtijeva terapiju HFNC-a ne znači da pacijent nije kritičan ili ne zahtijeva monitoring, a terapija HFNC-om ne bi se trebala banalizirati (22).

Pacijenti koji zahtijevaju HFNC zbrinjavaju se u jedinicama intenzivnog liječenja u kojima se provodi kontinuirani nadzor pacijenta. Kako se u jeku pandemije potražnja za mehaničkim respiratorima povećava, sposobnost nabave opreme za upotrebu u kliničkim uvjetima može biti otežana, što rezultira radom osoblja s različitim vrstama ventilatora i potrošnog materijala (npr. cijevi za respirator, maske i filteri) što povećava rizik za sigurnost pacijenta (10).

Medicinskim sestrama koje su preraspoređene ili rade izvan jedinica intenzivnog liječenja mora se omogućiti odgovarajuća edukacija za zbrinjavanje pacijenata kojima je potrebna respiratorna podrška. Uz to, kako HFNC zahtijeva značajne potrebe za kisikom, zalihe kisika u bolnici mogu se iscrpiti što dovodi do kritičnih propusta u dostupnosti ne samo lokalno, već i regionalno i nacionalno.

Primjena respiratorne potpore HFNC-om je kontraindicirana u pacijenata s parcijalnom nazalnom opstrukcijom, kontraindikacije za visoke koncentracije kisika, nemogućnost toleriranja hiperkarbije ako se HFNC koristi s produljenom apnejom, prisustvo pneumotoraksa koji nije dreniran te aktivna epistaksa ili nedavna funkcionalna endoskopska operacija sinusa (23).

Tijekom primjene HFNC potpore važno je uzeti u obzir nekoliko čimbenika koji utječu na uspješnost terapije, a prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Čimbenici koje je potrebno uzeti u obzir prilikom primjene HFNC-a

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Povezani s uređajem</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• postavke protoka i kisika</li> <li>• interpretacija PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></li> <li>• vrijeme početka liječenja</li> </ul>               |
| <b>Povezani s oksigenacijom</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• priključivanje kisika</li> <li>• odgođena primjena kisika</li> <li>• podešavanje mjerača protoka</li> </ul>                                       |
| <b>Povezani s ovlaživanjem</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• sterilna aqua</li> <li>• plastična pakiranja</li> <li>• izbjegavajte da uređaj ostane bez vode</li> </ul>   |
| <b>Povezani s cijevima</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• oštećenje cijevi</li> <li>• položaj cijevi</li> <li>• težina cijevi</li> </ul>  |
| <b>Povezani s nazalnim kanilama</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• veličina nazalnih kanila</li> <li>• pravilan položaj kanila</li> <li>• pravilna higijena nosne šupljine</li> </ul>                                |
| <b>Povezani s pacijentom</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pritisak u prsima</li> <li>• razumijevanje terapije HFNC-om</li> <li>• klaustrofobija</li> <li>• netolerancija</li> <li>• pneumotoraks</li> </ul> |

Izvor: Modificirano prema referenci 22.

### 3.4. Intervencije medicinske sestre u primjeni HFNC-a

Kada je na pacijentu potrebno primijeniti HFNC, medicinska sestra će prema uputama liječnika postaviti protok na 30-60 L/min koji je u skladu sa stanjem pacijenta, i temperaturu u rasponu između 31 i 37 °C. Frakciju udahnutog kisika (engl. *fraction of inspired oxygen* - FiO<sub>2</sub>) je potrebno namjestiti tako da zasićenje periferne krvi kisikom (engl. *peripheral blood oxygen saturation* - SpO<sub>2</sub>) bude iznad 93 % (4).

Procjena i promatranje pacijenta moraju uključivati kontinuiranu pulsnu oksimetriju, vitalne i neurološke znakove svakih sat vremena. Dodana opažanja uključuju provjeru oštećenja dišnog sustava, kao što su pojačani rad disanja ili pogoršanje načina disanja, upotreba pomoćnih mišića i disanje na usta, tahipneja i bradipneja. Smanjenje zasićenja i/ili sve veće potrebe za kisikom radi održavanja zasićenja kisikom moraju se evidentirati i prijaviti. Plinove arterijske krvi treba evidentirati prema kliničkim indikacijama, ali najmanje u roku od 1 sata od početka liječenja i ponoviti ih u roku od četiri i dvanaest sati. Pacijenti kojima prijeti daljnje pogoršanje mogu imati koristi od arterijske linije koja omogućuje kontinuirano praćenje krvnog tlaka i uzorkovanje plinova arterijske krvi prema kliničkim indikacijama (10).

Primjena HFNC-a klasificirana je kao postupak stvaranja aerosola (engl. *aerosol generating procedure – AGP*) i povećava rizik od prijenosa virusa. Prilikom odvajanja pacijenata od HFNC-a, svu opremu je potrebno staviti u stanje pripravnosti kako bi se širenje virusa u atmosferu smanjilo na najmanju moguću mjeru. Da bi se smanjio rizik od aerosolizacije, prilikom uporabe HFNC-a, pacijent bi trebao nositi kiruršku masku kako bi se smanjila disperzija čestica. Zdravstveni radnik mora koristiti pojačanu zaštitnu opremu za sve postupke s pacijentima, ako je to moguće, u okruženju negativnog tlaka zraka (10).

Ostale intervencije medicinske sestre uključuju sljedeće:

- svim pacijentima na terapiji HFNC-om je potrebno plasirati nazogastričnu sondu prije početka terapije zbog rizika od distenzije abdomena
- izbjegavati hraniti pacijenta tijekom prvih 2 sata nakon početka terapije HFNC-om
- nakon stabilizacije pacijenta na velikom protoku, potrebno je procijeniti može li podnijeti oralnu primjenu hrane
- ako pacijent ne tolerira oralno hranjenje, potrebno je započeti s primjenom hrane putem nazogastrične sonde
- provođenje higijene usne šupljine i nosa svaka 4 sata
- osigurati da su nazalni kateteri u ispravnom položaju i ne uzrokuju pritisak na bilo koji dio lica (24)

Ako liječenje HFNC-om nije bilo uspješno, na što ukazuju trajni ozbiljni simptomi, uglavnom dispneja, uz neuspjeh u održavanju oksigenacije na željenim razinama, tada je potrebno započeti primjenu NIV-a, osim ako nije nužna hitna endotrahealna intubacija (4).

U početku pandemije terapija visokim protokom kisika putem nazalnih kanila smatrala se kontraindikacijom u COVID-19 pacijenata zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti i rizika širenja infekcije. Iz tog razloga npr. engleske nacionalne smjernice uopće ne preporučaju HFNC (25).

### 3.4.1. Priprema uređaja

Kisik se pacijentima obično isporučuje putem sustava s malim protokom (npr. nosne kanile ili maske) ili sustava s velikim protokom (npr. venturijeve maske, sredstva za odzračivanje). Takvi konvencionalni sustavi ne isporučuju pouzdanu frakciju udahnutog kisika i općenito se slabo podnose dulje vrijeme zbog neadekvatnog zagrijavanja i vlaženja udahnutog plina. Iako se obično koristi u novorođenčadi, razvoj novijih sustava za odrasle koji pouzdano isporučuju zagrijani i vlaženi kisik pri velikim protocima kroz nosne kanile doveo je do sve veće upotrebe HFNC-a, posebno u respiratornoj potpori pacijenata oboljelih od koronavirusne bolesti.

Mehanizmi pomoću kojih se isporučuje visoki protok kisika nazalnim kanilama uključuju sljedeće:

1. Mali savitljivi nazalni kateteri – HFNC nazalni kateteri uglavnom su mekani i savitljivi, a slijedom toga, nekoliko studija izvijestilo je o poboljšanoj udobnosti pacijenta s HFNC-om u usporedbi s konvencionalnim kisikom s malim protokom koji se isporučuje kroz nosne kanile ili kisikom s velikim protokom koji se isporučuje kroz masku za lice.
2. Zagrijavanje i vlaženje sekreta – zagrijavanje udahnutog kisika na temperaturu tijela učinkovitije je pri visokim protocima (obično > 40 L / minuti) u odnosu na niske protoke, a povećano vlaženje rezultira povećanim sadržaja vode u sluznici, što može olakšati uklanjanje sekreta, a također može smanjiti rad disanja i izbjeći isušivanje dišnih putova i ozljedu epitela.
3. Ispiranje mrtvog prostora nazofarinksa – ispiranje mrtvog prostora gornjih dišnih putova isporukom velike količine kisika može poboljšati učinkovitost ventilacije i poboljšati isporuku kisika, što omogućuje većem udjelu minutne ventilacije da sudjeluje u izmjeni alveolarnog plina.
4. Velika brzina protoka – visoke brzine protoka rezultiraju minimalnim uvlačenjem sobnog zraka kada se koristi HFNC, što rezultira točnijom isporukom kisika, posebno u

usporedbi s konvencionalnim sustavima; pacijenti u respiratornom distresu generiraju visoku brzinu udisaja koja premašuje brzinu protoka standardne opreme za kisik, što rezultira uvlačenjem sobnog zraka i smanjenjem unosa postavljene frakcije udahnutog kisika.

5. Smanjen inspiratorni napor – povećanje brzine protoka smanjuje inspiracijski napor što je linearno, a klirens ugljičnog dioksida obično se postiže pri nižim protocima (26).

Uobičajeni HFNC sustav sastoji se od generatora protoka, aktivnog grijanog ovlaživača zraka, grijanog kruga s jednim krakom i nosne kanile. Prema nadziranoj koncentraciji kisika,  $FIO_2$  se može titrirati protocima do 60 L/min. Razlike između NIV-a i HFNC-a su u sučeljima, kao i u dosljednom tlaku u odnosu na sposobnost pružanja različitih inspiracijskih i ekspiracijskih tlakova. Iako NIV sučelja dodaju anatomske mrtvi prostor, HFNC isporuka zapravo smanjuje mrtvi prostor. Budući da je HFNC otvoreni sustav, on aktivno ne povećava tidalni volumen međutim, poboljšava alveolarnu ventilaciju ispiranjem anatomske mrtvog prostora. HFNC može olakšati pokretanje ranije respiratorne potpore, a uređaj može smanjiti potrebu ili trajanje mehaničke ventilacije (27).

Zrak i kisik se primjenjuju izravno iz centralne opskrbe pomoću priključka u zidu, mješalica, odnosno *blender* ih mehanički miješa, a mjerač protoka omogućuje stabilnu isporuku i  $FIO_2$  i protok plina. Općenito, mješalice zrak-kisik titriraju koncentraciju kisika prema količini medicinske potrebe za udisanje plina. Poznato je da suhi plin ima različite štetne učinke na dišni sustav, poput mukocilijarnog oštećenja, oštećenja epitela, opstrukcije dišnih puteva nakupljanjem osušenog sekreta, ulceracije sluznice i ozljeda pluća. Pri protocima do 60 L/min, HFNC isporučuje medicinski plin, obično kroz zagrijani ovlaživač zraka ukorporiran u sustav za dovod.

Veći protok također ispire više anatomske mrtvog prostora. Za pacijente s akutnim hipoksemijskim respiratornim zatajenjem, koji je dio kliničkog tijeka pogoršanja u pacijenata s koronavirusnom bolesti, temperatura plinova HFNC-a može utjecati udobnost jer se pri jednakim protocima kisika pacijenti osjećaju ugodnije kada je temperatura postojbe postavljena na 31 °C nego na 37 °C. Pacijentima s težom hipoksemijom veći protok je ugodniji. Iako su funkcionalne razlike između različitih HFNC sustava male, ključno je spriječiti fluktuacije u udisajnom krugu kako bi se izbjegli negativni klinički događaji (27).

Medicinska sestra će pripremiti HFNC uređaj uz krevet pacijenta i priključiti u centralni dovod kisika i zraka. Nakon toga će otvoriti originalno pakiranje cijevi koje će složiti prema uputama

proizvođača te uključiti ovlaživač zraka i namjestiti parametre kisika i protok zraka prema kliničkom stanju pacijenta i uputama liječnika. Važno je napomenuti da je potrebno pričekati nekoliko minuta da se zrak i kisik ugriju na zadanu temperaturu i tek nakon toga priključiti na nazalne katetere koje je već postavila pacijentu.

### 3.4.2. Priprema bolesnika

Budući se potpora HFNC-om primjenjuje u pacijenata s lakšim oblikom akutnog respiratornog zatajenja, pacijenti su pri svijesti i potrebno im je razumljivim jezikom objasniti koje su indikacije za primjenu te na koji će se način primijeniti.

Medicinska sestra će pacijenta za vrijeme postavljanja nazalnih kanila i priključivanja potpore HFNC-a postaviti u visoki ležeći ili sjedeći položaj, namjestiti nazalne katetere u nosnice da donjim dijelom prijanjaju uz kožu te zategnuti elastični remen, s tim da će voditi računa na remen nije prelabavo, ali ni prejako zategnut. Važno je pacijentu napomenuti da se bez ograničenja može micati po krevetu te jesti i piti, ali ne može ustajati iz kreveta.

Nosne kanile imaju jastučić za poboljšanje udobnosti pacijenta i pričvršćene su remenom na glavu pacijenta. Poput neinvazivne ventilacije, kada se terapija HFNC-om primjenjuje dulje vremensko razdoblje, moguć je razvoj dekubitalnih promjena unutar nosne šupljine, u zatiljnoj regiji ili na uhu. To može biti važno ako pacijent ima abnormalnosti ili ranije operacije na licu, nosu ili dišnim putovima, što onemogućava pravilno podešavanje nosne kanile. Medicinska sestra će svakodnevno procjenjivati stanje kože i sluznice nosne šupljine kako bi se pravovremeno uočile bilo kakve promjene (22).

U ovih se pacijenata inicijalno preporuča svakih 6 do 12 sati okretanje u potrbušni položaj i primjena HFNC-a uz protoke  $> 30$  L/min uz ciljanu perifernu saturaciju  $> 90\%$ . Ako se uz korištenje navedenih mjera potpore ne uspije osigurati zadovoljavajuća oksigenacija ili ako je u pacijenata prisutna klinička slika respiracijskog distresa (dispneja, tahipneja, vidljivo korištenje pomoćne respiratorne muskulature) potrebno je razmisliti o intubaciji i započinjanju mehaničke ventilacije, jer predugo odgađanje invazivne respiratorne potpore dovodi do samoinducirane ozljede pluća uslijed velikih promjena transpulmonalnog tlaka (28).



### 3.4.3. Održavanje prohodnosti dišnih puteva i adekvatna higijena nosa

Primjena HFNC potpore ne isključuje mogućnost prekomjernog stvaranja sekreta koji opstruira prohodnost dišnih puteva, stoga je zadaća medicinske sestre periodično procjenjivati respiratorni status pacijenta i provoditi postupak aspiracije gornjih dišnih puteva ukoliko se za tim ukaže potreba. Medicinska sestra će objasniti pacijentu razlog provođenja aspiracije, pripremiti štrcaljku sa sterilnom fiziološkom otopinom kojom će navlažiti nosnu šupljinu, sterilni aspiracijski kateter i izvor vakuuma, a nakon toga provesti postupak. Važno je naglasiti da se prilikom uvođenja aspiracijske sonde u nosnu šupljinu, aspiracijska cijev koja je izvor vakuuma treba presavinuti kako bi se spriječilo aspiriranje sekreta tijekom uvođenja katetera. Tek nakon što se dostigne željena dubina aspiracijskog katetera, potrebno je otpustiti vakuum i lagano izvući kateter. Ovaj način aspiracije je važan iz razloga što se kontinuiranim djelovanjem vakuuma može oštetiti sluznica nosne šupljine.

Medicinska sestra mora se imati na umu da se pomoću HFNC-a pacijent opskrbljuje vlažnim i vrućim plinom. To može uzrokovati vazodilataciju nosne sluznice i probleme s obilnom sluzi ili vodenim rinitisom, što može ugroziti toleranciju i učinkovitost tehnike. Važno je održavati primjerenu higijenu nosa, uz povremeno upotrebu lokalnih kortikosteroida za kontrolu rinitisa (22).

#### **4. ULOGA MEDICINSKE SESTRE U PRIMJENI NEINVAZIVNE VENTILACIJE VISOKOPROTOČNIM NAZALNIM KANILAMA U PACIJENATA OBOLJELIH OD VIRUSA COVID-19**

Medicinska sestra provodi niz intervencija u primjeni respiratorne potpore HFNC-om budući da je odgovorna za pripremu uređaja, uključivanje postavki prema odredbama liječnika te pripremu i monitoring pacijenta.

Zavod za pulmologiju Kliničke bolnice Dubrava, koja je tijekom pandemije virusa SARS-CoV-2 postala COVID centar, bio je jedan od odjela prenamijenjenih za liječenje pacijenata oboljelih od koronavirusa. Na ovom su se odjelu liječili pacijenti u kojih je bila prisutna akutna respiratorna insuficijencija kao posljedica infekcije virusom COVID-19, što je zahtijevalo respiratornu potporu HFNC-om. Pacijenti su uglavnom bili uplašeni zbog same bolesti, ali i činjenice da im je potrebna respiratorna potpora. U cijelom procesu liječenja koronavirusne bolesti medicinske sestre imaju iznimno važnu ulogu. Osim što priprema i primjena HFNC-a pripadaju u sestrinske intervencije tijekom zbrinjavanja pacijenata s respiratornim zatajenjem, jedna od važnijih zadaća je i praćenje respiratornog statusa pacijenta i pravovremeno uočavanja bilo kakvih promjena. Medicinska sestra mora poznavati koje su koristi i nedostaci primjene HFNC-a te mehanizam djelovanja terapije kako bi mogla procijeniti njegovu učinkovitost.

U članku pod nazivom „Therapeutic effect of high-flow nasal cannula on severe COVID-19 patients in a makeshift intensive-care unit“, objavljenom u časopisu *Medicine*, autori su se osvrnuli na terapijske koristi primjene HFNC-a. Istraživanje su proveli u jednoj od jedinica intenzivnog liječenja koja je za vrijeme pandemija virusa COVID-19 prenamijenjena u odjel pulmologije gdje su se liječili COVID-19 pozitivni pacijenti s lošom prognozom nakon mehaničke ventilacije, s komplikacije poput upale pluća povezane s ventilatorom i duboke venske tromboze, što značajno produljuje boravak u JIL-u. Primjena HFNC-a je mogla spriječiti intubaciju u nekih pacijenata, izbjegavajući na taj način gore navedene komplikacije, međutim, to je potrebno potvrditi u daljnjim kliničkim studijama. U ovoj su studiji autori naglasili kako je primjena HFNC-a smanjila poteškoće i radna opterećenja za zdravstvene djelatnike, imala je dobru podnošljivost za pacijente, nije značajno povećala rizik od infekcije za zdravstvene radnike i ne zahtijeva dodatne preventivne mjere protiv bolničkih infekcija. Liječenje HFNC-om ima svoje prednosti u provođenju terapije kisikom kod COVID-19 pozitivnih pacijenata,

## ULOGA MEDICINSKE SESTRE U PRIMJENI NEINVAZIVNE VENTILACIJE VISOKOPROTOČNIM NAZALNIM KANILAMA U PACIJENATA OBOLJELIH OD VIRUSA COVID-19

ali zdravstveni radnici i dalje bi trebali pomno paziti na promjene u stopama oksigenacije i frekvenciji disanja pacijenata. Autori su utvrdili da primjena HFNC-a u pacijenata oboljelih od koronavirusne bolesti zahtijeva prilagodbe parametara respiratora i praćenje tolerancije pacijenta, što može dodatno povećati radno opterećenje i poteškoće za medicinske sestre i dežurne liječnike. Za usporedbu, HFNC je jednostavniji za upotrebu. Središnji monitor koji procjenjuje promjene oksigenacije i respiratornih stopa pacijenata s HFNC-om također smanjuje radno opterećenje sestara kada pacijenti imaju visoku toleranciju i surađuju tijekom primjene HFNC-a (29).

U časopisu *Crit Care* je objavljen članak pod nazivom „A Systematic Review of the High-flow Nasal Cannula for Adult Patients“ o potencijalnim koristima primjene HFNC potpore, što je iznimno važno za medicinske sestre koje skrbe o COVID-19 pozitivnim pacijentima. Medicinska sestra mora poznavati na koji način HFNC potpora ima mogućnost poboljšanja stanja pacijenta kako bi osigurala sigurnost pacijenta, što je jedan od primarnih ciljeva provođenja zdravstvene njege.

Medicinska sestra mora znati da HFNC uređaji omogućuju izmjenu samo dvije varijable, a to su postotak isporučenog kisika i brzine protoka plina. Autori su proveli internetsku pretragu relevantnih publikacija znanstvenih baza podataka koji su uključivali PubMed, Embase i Web of Science. Pretraga je bila ograničena na članke napisane na engleskom ili španjolskom jeziku koji su objavljeni od siječnja 2007. do lipnja 2017. godine, a odnosili su se na odrasle pacijente liječene HFNC-om. Autori su ustanovili da bi zdravstveni radnici, posebno medicinske sestre trebale biti svjesne koje su potencijalne koristi primjene HFNC-a, a to su održavanje stalnog FiO<sub>2</sub>, stvaranje pozitivnog tlaka na kraju izdisaja, smanjenje anatomskog mrtvog prostora, poboljšanje mukocilijarnog klirensa i smanjenje rada disanja. Isto tako, medicinske sestre moraju biti svjesne činjenice da postoje i određeni nedostaci primjene HFNC-a, a to je u najvećoj mjeri prekomjerno korištenje ovog načina respiratorne potpore, što može dovesti do nepotrebnih i potencijalno kašnjenja u intubaciji. Naglasili su kako je 2004. godine provedeno istraživanje koristi i nedostatak primjene HFNC-a koje je prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od smrti pacijenata kojima je postekstubacijski primijenjena terapija HFNC-om (30).

## 5. ZAKLJUČAK

Koronavirusna bolest jedan je od najvećih zdravstvenih izazova 21. stoljeća, budući da se u vrlo kratkom vremenu proširila diljem svijeta. Označena je kao pandemija velikih razmjera i uzrok je velikog broja smrtnih ishoda. Iako veliki broj oboljelih osoba ima blaži oblik bolesti koji zahtijeva kućno liječenje, jedan dio pacijenata zahtijeva hospitalizaciju i zbrinjavanje u jedinicama intenzivnog liječenja zbog značajne respiratorne insuficijencije.

Bolest se liječi antivirusnim lijekovima, s tim da određeni broj pacijenata zbog teške respiratorne insuficijencije i ostalih komordibiteta zahtijeva mehaničku ventilaciju. Prije nego stanje pacijenta zahtijeva endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju, primjenjuje se oblik neinvazivne mehaničke ventilacije visokoprotočnim nazalnim kanilama. Ovaj oblik neinvazivne ventilacije omogućuje isporuku mješavine grijanog frakcioniranog kisika i zraka, a način ventilacije omogućuje smanjenje anatomske mrtvog prostora tijekom procesa disanja, značajno uklanjanje ugljičnog dioksida i smanjenje rada disanja, s tim da ga veliki broj pacijenata dobro podnosi. Isporuka visokog protoka kisika putem nazalnih kanila je jednostavan sustav s kliničkim učincima koji uglavnom ovise o protoku, koncentraciji kisika i podešavanju temperature s naznakom da se volumen pluća na kraju inspirija povećava s povećanjem protoka.

Započinjanje primjene HFNC-a i parametre određuje liječnik, a medicinska sestra odgovorna je za pripremu uređaja, pripremu i monitoring pacijenta, uz višekratno svakodnevno provođenje procjene respiratornog statusa pacijenta kako bi se izbjeglo odgađanje intubacije ako se stanje pacijenta pogoršava.

Medicinska sestra mora poznavati mehanizam djelovanja HFNC potpore, njegove prednosti i nedostatke te očekivanu korist za pacijenta. Isto tako, medicinska sestra će uspostaviti povjerljiv odnos s pacijentom, biti na raspolaganju za odgovor na sva njegova pitanja i pružiti psihološku potporu.

Kako bi mogla adekvatno zbrinuti pacijenta kojem je potrebna respiratorna potpora HFNC-a, medicinska sestra mora se kontinuirano educirati i nadograđivati postojeće znanje i vještine.

## 6. SAŽETAK

UVOD: Krajem 2019. godine u Wuhanu u Kini prvi je put izoliran novi koronavirus, kasnije nazvan teškim akutnim respiratornim sindromom (SARS-CoV-2). Koronavirus uzrokuje skup akutnih respiratornih bolesti, nazvan koronavirusna bolest 2019 (COVID-19). Najčešći razlog prijema pacijenta u jedinicu intenzivnog liječenja razvoj je akutnog hipoksemičnog zatajenja disanja, što je indikacija za primjenu neinvazivne ventilacije visokoprotočnim nazalnim kanilama.

POSTUPCI: Za pisanje diplomskog rada korištena je opisna metoda pretraživanjem dostupnih baza podataka na Internetu. Pretražene su znanstvene baze podataka Hrčak, Embasa, Google Scholar, PubMed i Researchgate pomoću ključnih riječi. Kriterij uključenja je bila literatura vezana za temu primjene visokoprotočnih nazalnih kanila u liječenju koronavirusne bolesti, dok je kriterij isključenja bila literatura starija od 5 godina.

PRIKAZ TEME: Svijet se danas suočava s najvećim zdravstvenim izazovom 21. stoljeća uzrokovanog virusom koji uzrokuje respiratornu bolest pod nazivom koronavirusna bolest 2019, odnosno bolest COVID-19. Kliničke manifestacije bolesti su raznolike, od asimptomatske infekcije do akutnog sindroma respiratornog distresa koji zahtijeva prijem u jedinice intenzivnog liječenja s endotrahealnom intubacijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom i povezana je s visokim rizikom za smrtnost. Nazalne kanile visokog protoka (HFNC) ventilacijski je oslonac u stanju isporučiti velik protok pravilno zagrijanog i vlažnog zraka. Omogućuje pouzdanu isporuku kisika i omogućuje povišeni udio udahnutog kisika (FiO<sub>2</sub>), od 21 % do gotovo 100 %, sprječavajući razrjeđivanje kisika sobnim zrakom. Relativno malo sučelje i fiziološka temperatura ove terapije omogućavaju vrlo visoku toleranciju.

ZAKLJUČAK: Medicinska sestra odgovorna je za pripremu uređaja, pripremu i monitoring pacijenta, uz višekratno svakodnevno provođenje procjene respiratornog statusa pacijenta kako bi se izbjeglo odgađanje intubacije ako se stanje pacijenta pogoršava. Medicinska sestra mora poznavati mehanizam djelovanja HFNC potpore, njegove prednosti i nedostatke te očekivanu korist za pacijenta. Isto tako, medicinska sestra će uspostaviti povjerljiv odnos s pacijentom, biti na raspolaganju za odgovoriti na sva njegova pitanja i pružiti mu psihološku potporu.

Ključne riječi: epidemiologija; HFNC; komplikacije; koronavirus; medicinska sestra; pacijent

## 7. SUMMARY

### **Use of non-invasive ventilation through high-flow nasal cannulas in patients with Covid-19 virus**

**INTRODUCTION:** In late 2019, a new coronavirus, now called severe acute respiratory syndrome (SARS-Cov-2), was isolated for the first time in Wuhan, China. Coronavirus causes a set of acute respiratory diseases, called coronavirus disease 2019 (COVID-19). The most common reason for admitting a patient to an intensive care unit is the development of acute hypoxemic respiratory failure, which is an indication for the use of non-invasive ventilation through high-flow nasal cannulas.

**METHOD:** A descriptive method was used to write the dissertation by searching the available databases on the Internet. The scientific databases Hrčak, Embasa, Google Scholar, PubMed and Researchgate were searched using keywords. The inclusion criterion was the literature related to the use of high-flow nasal cannulas in the treatment of coronavirus disease, while the exclusion criterion was the literature older than 5 years.

**OUTLINE:** The world today is facing the biggest health challenge of the 21st century caused by a virus that causes a respiratory disease called coronavirus disease 2019, or COVID-19 disease. The clinical manifestations of the disease are diverse, from asymptomatic infection to acute respiratory distress syndrome requiring admission to intensive care units with endotracheal intubation and invasive mechanical ventilation and is associated with a high risk of mortality. The High Flow Nasal Cannula (HFNC) ventilation vent is able to deliver a large flow of properly heated and moist air. It enables reliable oxygen delivery and allows an increased proportion of inhaled oxygen (FiO<sub>2</sub>), from 21% to almost 100%, preventing the dilution of oxygen by room air. The relatively small interface and physiological temperature of this therapy allow for a very high tolerance.

**CONCLUSION:** Nurse is responsible for device preparation, preparation, and patient monitoring, with multiple daily assessments of the patient's respiratory status to avoid delaying intubation if the patient's condition worsens. The nurse must know the mechanism of action of HFNC support, its advantages and disadvantages, and the expected benefit to the patient. Likewise, the nurse will establish a confidential relationship with the patient, be available to answer all of his or her questions, and provide psychological support.

**Keywords:** epidemiology; HFNC; complications; coronavirus; nurse; patient

## 8. LITERATURA

1. Winck JC, Ambrosino N. COVID-19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. Pulmonal. 2020;26(4):213-220.
2. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, i sur. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. Can J Anaesth. 2020;1-32.
3. Shoukri AM. High flow nasal cannula oxygen and non-invasive mechanical ventilation in management of COVID-19 patients with acute respiratory failure: a retrospective observational study. The Egyptian Journal of Bronchology. 2021;15(17):1-7.
4. Biga LM, Dawson S, Harwell A, Hopkins R, Kaufmann J, LeMaster M, i sur. Anatomy & Physiology. OpenStax/Oregon State University; 2017. str. 1416-1426.
5. Bogdanić N, Lukić Lj, Begovac J. Coronavirus Disease 19 (COVID-19) Pharmacologic Treatment: Where Are We Now?. Infektol Glas. 2020;40(4):134-147.
6. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-Y, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020;10(587269):1-17.
7. Astuti I, Srafil Y. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):407-412.
8. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, Khalil AA, Alhumaydhi FA, Tufail T, i sur. COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology, Conventional and Non-Conventional Therapies. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(21):1-32.
9. Joost Wiersinga W, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA. 2020;324(8):782-793.
10. Carter C, Aedy H, Notter Y. COVID-19 disease: Non-Invasive Ventilation and high frequency nasal oxygenation. Clinics in Integrated Care. 2020;1:1-6.

11. Tsai P-H, Lai W-Y, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, Chen H-K, i sur. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chin Med Assoc.* 2021;84:3-8.
12. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Plebani M. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Acta Biomed.* 2020;91(2):137-145.
13. Lai C-C, Wang C-Y, Ko W-C, Hsueh P-R. In vitro diagnostics of coronavirus disease 2019: Technologies and application. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2021;54(2):164-174.
14. Owji H, Negahdaripour M, Hajighahramani N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:1-19.
15. Cennimo DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Clinical Presentation. Rutgers New Jersey Medical School; 2021. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-clinical#b3> (datum pristupa 23.05.2021.)
16. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiol.* 2020;15:1287-1305.
17. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes and New Infections.* 2020;37:1-8.
18. Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *CHEST.* 2020;158(5):1992-2002.
19. Wang Z, Wang Y, Yang Z, Wu H, Liang J, Liang H, i sur. The use of non-invasive ventilation in COVID-19: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021;106:254-261.
20. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, i sur. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA.* 2021;325(17):1731-1743.



21. Simioli F, Annunziata A, Polistina GE, Coppola A, Di Spirito V, Fiorentino G. The Role of High Flow Nasal Cannula in COVID-19 Associated Pneumomediastinum and Pneumothorax. *Healthcare*. 2021;9(620):1-8.
22. Díaz-Lobato S, Carratalá Perales JM, Alonso Iñigo JM, Mayoralas Alises S, Segovia B, Escalier N, i sur. *Int J Crit Care Emerg Med*. 2018;4(2):1-8.
23. Cooper J, Griffiths B, Ehrenwerth J. Safe Use of High-Flow Nasal Oxygen (HFNO) With Special Reference to Difficult Airway Management and Fire Risk. *Circulation*. 2018;33(2):122-127.
24. Kemp J, Davis L, Smith D, McGrath R. High flow nasal prong (HFNP) therapy. The Royal Children's Hospital Melbourne; 2021. Dostupno na adresi: [https://www.rch.org.au/rchcpg/hospital\\_clinical\\_guideline\\_index/High\\_flow\\_nasal\\_prong\\_\(HFNP\)\\_therapy/](https://www.rch.org.au/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/High_flow_nasal_prong_(HFNP)_therapy/) (datum pristupa 28.05.2021.)
25. Šiljeg F, Neseck Adam V. Neinvazivna ventilacija u COVID-19 bolesnika. *Zbornik sveučilišta Libertas*. 2020;5:217-223.
26. Hyzy RC. Heated and humidified high-flow nasal oxygen in adults: Practical considerations and potential applications. *UpToDate*; 2021. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/heated-and-humidified-high-flow-nasal-oxygen-in-adults-practical-considerations-and-potential-applications> (datum pristupa 01.06.2021.)
27. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Resp Care*. 2019;64(6):735-742.
28. Peršec J, Šribar A. Specifičnosti respiratorne potpore bolesnicima oboljelima od COVID-19. *Liječ Vjesn*. 2020;142:89-92.
29. Lu X, Xu S. Therapeutic effect of high-flow nasal cannula on severe COVID-19 patients in a makeshift intensive-care unit: A case report. *Medicine*. 2020;99(21):1-4.
30. Helviz Y, Einav S. A Systematic Review of the High-flow Nasal Cannula for Adult Patients. *Crit Care*. 2018;22(71):1-9.