

## **ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ: Μέρος II: στρατηγικές προστασίας του πνεύμονα**

*Νύκταρη Βασιλεία MD, Φακίρης Κωνσταντίνος MD, Μαθιουδάκης Εμμανουήλ MD,  
Παπαιωάννου Αλεξάνδρα MD*

### **ABSTRACT**

#### **Mechanical ventilation during anesthesia:**

#### **Part II: Strategies for the protection of the lung**

**Nictari V, Fakiris C, Mathioudakis E, Papaioannou A**

Mechanical ventilation can have adverse effects on pulmonary function. The present review focuses on the effects of perioperative mechanical ventilation and its role in ventilator-induced lung injury. For the purposes of this review, lung protective ventilatory strategies will be discussed.

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο αερισμός των πνευμόνων με θετικές πιέσεις κατά την επιδημία πολιομυελίτιδας στην Κοπεγχάγη ήταν η θεραπεία-κλειδί για την μείωση της θνητότητας από 87% σε 40%.<sup>1</sup> Γρήγορα έγινε εμφανές ότι ο αερισμός θετικών πιέσεων μπορούσε να εφαρμοστεί στην αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Στην πρώτη έκδοση του συγγράμματος «Αερισμός των πνευμόνων» ο Mushin σχολιάζει ότι «ο αερισμός θετικών πιέσεων είναι μια σημαντική απόκλιση από το φυσιολογικό

μηχανισμό της αναπνοής».<sup>2</sup> Σε αυτή τη δήλωση, έμμεσα τίθεται η πιθανότητα τιμήματος για αυτή τη διαταραχή της φυσιολογίας της αναπνοής.

Η εμφάνιση του όρου «βλάβη του πνεύμονα επαγόμενη από το μηχανικό αερισμό» (VILI, Ventilator Induced Lung Injury) εκφράζει τη νέα γνώση πάνω στην πολύπλοκη αλληλεπίδραση ανάμεσα στον αναπνευστήρα και το αναπνευστικό σύστημα. Λανθάνουσες αλλαγές στην ανταλλαγή αερίων, στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, η απελευθέρωση δεικτών φλεγμονής τόσο τοπικά στους πνεύμονες όσο και στη συστηματική

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου  
Κρήτης

κυκλοφορία μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος.

Οι όροι βαροτραύμα, ογκοτραύμα, ατελεκτατικό τραύμα και βιολογικό τραύμα περιγράφουν πιθανούς μηχανισμούς που προκαλούν βλάβη στον πνεύμονα και έχουν αναφερθεί στο μέρος I. Στη βάση κάθε μηχανισμού φαίνεται να βρίσκεται η αλλαγή σε δυο νέες παραμέτρους μακρομηχανικής, το stress και strain του πνευμονικού παρεγχύματος (μέρος I).

## **ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ: ΠΑΝΤΑ;**

Δύο καίρια ερωτήματα πάνω στην αλληλεπίδραση αναπνευστήρα και αναπνευστικού συστήματος είναι τα εξής:

- i. *Αρκεί το μηχανικό ερέθισμα από μόνο του να προκαλέσει βλάβη στον πνεύμονα ή πρέπει να συνυπάρχει και κάποιος άλλος προδιαθεσικός παράγοντας ;*
- ii. *Ποιες είναι οι βασικές αρχές του προστατευτικού για τον πνεύμονα αερισμού;*

Τα ερωτήματα αυτά απασχόλησαν για αρκετά έτη κυρίως τους εντατικολόγους που χειρίζονται ασθενείς σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Για πρώτη φορά γίνεται εμφανής ο προβληματισμός και στην αναισθησιολογική κοινότητα στην ανασκόπηση από τον M J. Schultz και συν.<sup>3</sup> Αναγνωρίζεται ότι οι κρίσιμα πάσχοντες ασθενείς που υποστηρίζονται με μηχανικό αερισμό βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο εμφάνισης VILI. Σε αυτή την κατη-

γορία ασθενών συστήνεται η εφαρμογή στρατηγικών προστατευτικού αερισμού.

Στην ανασκόπηση αυτή αναγνωρίζονται ως παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οξείας βλάβης του πνεύμονα (ALI, Acute Lung Injury) η παρουσία πνευμονίας ή περιοριστικής πνευμονοπάθειας καθώς και οι επεμβάσεις εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος.<sup>3</sup> Επίσης γίνεται για πρώτη φορά αναφορά στο μοντέλο 2 παραγόντων κινδύνου (2 hit model) για πρόκληση VILI. Στους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό με τη χρήση υψηλών αναπνεόμενων όγκων (1<sup>ος</sup> παράγοντας κινδύνου, “first hit”) η παρουσία ενός ή περισσοτέρων άλλων παραγόντων κινδύνου (‘hits’) μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη έκφραση της πνευμονικής βλάβης.

## **1.ΑΡΚΕΙ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΕΡΕΘΙΣΜΑ ΑΠΟ ΜΟΝΟ ΤΟΥ ΝΑ ΠΡΟΚΑΛΕΣΕΙ ΒΛΑΒΗ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ;**

### **1.1 ΘΕΩΡΙΑ ΕΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ**

#### **KINΔYNOY ( ONE-HIT THEORY)**

Ολοένα και περισσότερες μελέτες μας δίνουν πληροφορίες για την πολύπλοκη επίδραση του μηχανικού αερισμού στη φυσιολογία του πνεύμονα και ενισχύουν την υπόθεση που υποστηρίζει ότι αρκεί από μόνο του το μηχανικό ερέθισμα για να οδηγήσει σε VILI ακόμη και υγιείς πνεύμονες.<sup>4-7</sup>

Ήδη έχει αναφερθεί ότι οι κύριες φυσικές δυνάμεις που συμβάλλουν στη βλάβη του πνεύ-

μονα είναι το stress (δύναμη ανά μονάδα επιφάνειας) και το strain (δύναμη κατά μήκος του επιμήκους άξονα των ιστών, δείκτης παραμόρφωσης του ιστού). Stress και strain επιδρούν στα επιθηλιακά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, την εξωκυττάρια ουσία και τους περιφερικούς αεραγωγούς.

Η πιο σύγχρονη υπόθεση για την ανάπτυξη VILI σε υγιείς πνεύμονες υπό μηχανικό αερισμό, βασίζεται στα σύγχρονα ευρήματα της μελέτης από τους Curley και συνεργάτες<sup>6</sup> και περιλαμβάνει την εξής ακολουθία γεγονότων: αρχικά το υπερβολικό stress και strain προάγουν τη διάσπαση της εξωκυττάριας ουσίας (ECM) με αποτέλεσμα την προοδευτική χαλάρωση των διαμοριακών συνδέσεων των πρωτεογλυκανών με τα άλλα στοιχεία της εξωκυττάριας ουσίας (ECM) καθώς και με τα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα. Η απώλεια της ρυθμιστικής λειτουργίας της εξωκυττάριας ουσίας εξασθενεί τον προστατευτικό της ρόλο με αποτέλεσμα αρχικά διάμεσο και μετά σοβαρό πνευμονικό οίδημα. Δεύτερον, ενεργοποιούνται οι φλεγμονώδεις διαδικασίες από την απελευθέρωση τμημάτων αποδόμησης των πρωτεογλυκανών. Τρίτον, ενεργοποιείται η σύνθεση κολλαγόνου για να αρχίσει η διαδικασία επανόρθωσης. Τέταρτον, αν επιμένει το μηχανικό ερέθισμα αρχικά συντίθενται ίνες κολλαγόνου τύπου III και ακολούθως οι τύπου I. Με την εναπόθεση κολλαγόνου αναμένεται να μειωθεί η ενδοτικότητα του διάμεσου ιστού και να ενισχυθεί η εξω-

κυττάρια ουσία. Η σύνθεση κολλαγόνου φαίνεται να είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός αν το μηχανικό ερέθισμα επιμένει στο χρόνο.<sup>7</sup> Αν το μηχανικό ερέθισμα δεν επιμένει, δε γίνεται σύνθεση κολλαγόνου και σταδιακά μειώνεται η ένταση της φλεγμονής.

Με βάση την αλληλουχία γεγονότων αυτής της θεωρίας, φαίνεται ότι η βλάβη του πνεύμονα από το μηχανικό αερισμό είναι ένα εξελισσόμενο φαινόμενο που εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια και το επίπεδο του stress και strain που εφαρμόζονται στον πνεύμονα και όχι μια διαδικασία “on-off”, όπως είχε προταθεί αρχικά.<sup>8</sup>

Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο κάθε πνεύμονας υπό μηχανικό αερισμό βρίσκεται σε κίνδυνο ανάπτυξης ALI/ARDS και ο πιο αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης είναι η ελαχιστοποίηση του χρόνου του μηχανικού αερισμού.<sup>8</sup>

## 1.2 ΘΕΩΡΙΑ ΔΥΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

### KINΔYNOY (TWO- HIT THEORY)

Το μοντέλο των 2 παραγόντων κινδύνου είναι πολύ κοντά στην κλινική πραγματικότητα, όπου ο μηχανικός αερισμός επιδρά σε έναν πνεύμονα που έχει ήδη βλάβη και την επιδεινώνει (π.χ. συνύπαρξη μηχανικού strain και ενδοτοξίνης σε έναν σηπτικό ασθενή υπό μηχανικό αερισμό). Η επίδραση των δυο βλαπτικών παραγόντων μπορεί να είναι είτε αθροιστική είτε συνεργιστική.

Τα ευρήματα από τον Vaneker και συν. ότι ο υποδοχέας Toll/interleukin-1 έχει κεντρικό

ρόλο στη δημιουργία φλεγμονής στον πνεύμονα, αποτελούν ένα βήμα για την κατανόηση αυτού του μοντέλου.<sup>9</sup> Οι υποδοχείς Toll-like (TLR) έχει αποδειχθεί ότι είναι διαβιβαστές – κλειδιά στη φλεγμονή λόγω της ικανότητάς τους να ανιχνεύουν διάφορα παθογόνα μικρόβια.<sup>10</sup>

Επιπρόσθετα, κάποιος TLRs έχει βρεθεί ότι αναγνωρίζουν ενδογενή μόρια που απελευθερώνονται από κατεστραμμένους ιστούς, τα αναφερόμενα ως «σήματα κινδύνου».<sup>11</sup> Οι TLR4 είναι υποδοχείς για την ενδοτοξίνη και οι TLR3 ανιχνεύουν DNA ιών. Τα ενδογενή μόρια ενεργοποιούν τους υποδοχείς TLR4 με αποτέλεσμα την έναρξη φλεγμονώδους απόκρισης. **Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι οι υποδοχείς TLR μπορεί να ενεργοποιηθούν και με μη σηπτικό ερέθισμα, όπως είναι η εισρόφηση<sup>12</sup> και ο μηχανικός αερισμός.<sup>13</sup>** Κύριος υποδοχέας σε αυτή τη διαδικασία είναι ο TLR4.

Ο μηχανικός αερισμός ενεργοποιεί τον TLR4 μέσω της παραγωγής ενδογενών ενεργοποιητών όπως είναι τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια (Εικόνα-1). Μετά την ενεργοποίηση του TLR4 ξεκινάει ένα δεύτερο μονοπάτι μέσω μιας άλλης πρωτεΐνης TRIF (Toll/interleukin-1receptor domain-containing adapter-inducing interferon). Η ενεργοποίηση αυτής της πρωτεΐνης οδηγεί σε όψιμη μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν προφλεγμονώδεις πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων και κυτταροκινών. Το μονοπάτι της TRIF έχει πρόσφατα α-

ναγνωριστεί ως το κύριο μονοπάτι σηματοδότησης σε βλάβη του πνεύμονα από οξεία και σε βλάβη του πνεύμονα από υπεροξεία.<sup>12,13</sup>

**Εικόνα 1.** Μοντέλο 2 παραγόντων κινδύνου για την πρόκληση VILI.<sup>4</sup> Το μηχανικό ερέθισμα μπορεί να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς TLR, ειδικά τον TLR4, μέσω της παραγωγής ενδογενών μορίων ενεργοποιητών, όπως είναι τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα TLR4 από την ενδοτοξίνη ή από ενδογενείς ενεργοποιητές οδηγεί σε ενεργοποίηση των μονοπατιών MyD88-MAL και / ή TRIF-TRAM. Με αυτό τον τρόπο ενεργοποιούνται πολύπλοκοι χείμαρροι κινασών που οδηγούν στη φωσφορυλίωση και απενεργοποίηση της IκΒα υπομονάδας που συνδέεται και απενεργοποιεί τον NFκΒ στο κυτταρόπλασμα. Η IκΒ αποσυνδέεται και ο ενεργοποιημένος NFκΒ μετακινείται μέσα στον πυρήνα και ενεργοποιεί τη μεταγραφή μιας ομάδας κυτταροκινών και άλλων παραγόντων της φλεγμονής και της επιδιόρθωσης. Αν υπάρχει και ένας 2ος παράγοντας κινδύνου (hit), όπως είναι η σήψη τότε μπορεί να γενικευτεί η φλεγμονώδης απόκριση οδηγώντας σε πολυοργανική ανεπάρκεια.

HMGB-1:high-mobility group box chromosomal protein-1

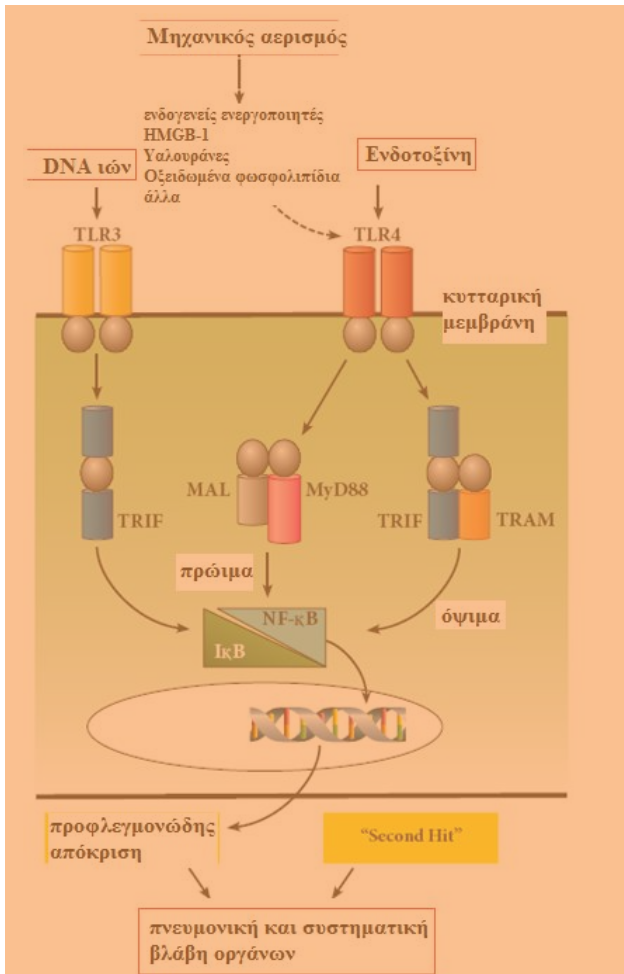
MAL : MyD88 adaptorlike protein

MyD88 : myeloid differentiation primary-response gene 88

TLR : Toll-like receptor

TRAM : TRIF-related adaptormolecule

TRIF: Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter protein inducing interferon- $\beta$



Τα ερωτήματα που προκύπτουν είναι τα εξής

- i. Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου που αλληλεπιδρώντας με το μηχανικό αερισμό επιτείνουν τη βλάβη στον πνεύμονα?
- ii. Υπάρχει διαφορά στο περιβάλλον της χειρουργικής αίθουσας και των μονάδων εντατικής θεραπείας ως προς την πιθανότητα εμφάνισης ALI?

Ως προς το πρώτο ερώτημα είναι γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν στραφεί στην αντιμετώπιση και όχι στην πρόληψη της οξείας βλάβης του πνεύμονα και έτσι μέχρι πρό-

σφατα η αναισθησιολογική κοινότητα δεν είχε μελετήσει πιθανούς παράγοντες κινδύνου για να διακρίνει ποιοι ασθενείς ήταν σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη ALI/ARDS.

Πρόσφατες κλινικές μελέτες προσπάθησαν να αναγνωρίσουν ποιοι ασθενείς (παθολογικοί και χειρουργικοί) είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ALI<sup>14,15</sup> αλλά δεν κατέληξαν σε κάποιο μοντέλο που θα μπορούσε να εφαρμοστεί προεγχειρητικά.

Η πρώτη μελέτη που στοχεύει στην ανάπτυξη ενός χειρουργικού μοντέλου πρόβλεψης κινδύνου μετεγχειρητικής εμφάνισης ALI/ARDS δημοσιεύτηκε πρόσφατα από τους Gajic και συν.<sup>16</sup> Το μοντέλο που περιγράφεται βασίζεται σε παράγοντες που αφορούν τον ασθενή και τη χειρουργική επέμβαση (SLIP: Surgical Lung Injury Prediction model).<sup>16</sup>

Στον **πίνακα 1** φαίνονται οι παράγοντες κινδύνου και η βαθμολογία που τους αντιστοιχεί. Οι καρδιοχειρουργικές, αγγειοχειρουργικές και οι θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κινδύνου, η παρουσία Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), Σακχαρώδη Διαβήτη, γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ) και η κατάχρηση αλκοόλ αναγνωρίζονται ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ALI. Οι ασθενείς κατατάσσονται σε χαμηλού κινδύνου (βαθμολογία <10), μέτριου κινδύνου (βαθμολογία 10-26) και υψηλού κινδύνου (βαθμολογία >27). Έχει ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι αν και η ΧΑΠ είχε αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς



που υποβάλλονταν σε πνευμονεκτομή<sup>17</sup> στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις. Αντίθετα στη μελέτη αυτή δεν επιβεβαιώθηκαν το κάπνισμα, η περιοριστική πνευμονοπάθεια, η χρήση αμιοδαρόνης και η πρόσφατη χημειοθεραπεία ως παράγοντες κινδύνου, πιθανά λόγω μη επαρκούς αριθμού ασθενών με τα ανωτέρω χαρακτηριστικά.

### Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου

Προγνωστικοί Παράγοντες	Βαθμολογία
<b>Υψηλού κινδύνου χειρουργική επέμβαση</b>	
Καρδιοχειρουργική	19
ΑγγειοΧειρουργική	32
Θωρακοχειρουργική	16
<b>Συνοσηρότητα</b>	
Σακχαρώδης Διαβήτης	6
ΧΑΠ	10
Γαστρο-οισοφαγική Παλινδρόμηση	7
<b>Τροποποιητικοί παράγοντες</b>	
Κατάχρηση Αλκοόλ	11

Οι μελέτες που στοχεύουν στην προεγχειρητική αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ALI/ARDS παρά τις αδυναμίες τους, αποτελούν την αρχή μιας προσπάθειας εστίασης πλέον στην έγκαιρη αναγνώριση και πρόληψη της εμφάνισης ALI στην περιεγχειρητική περίοδο.

Ως προς το δεύτερο ερώτημα – περιβάλλον μηχανικού αερισμού, υπάρχουν στοιχεία που ενισχύουν την πιθανότητα οι αναισθητικοί παράγοντες να αλληλεπιδρούν με το μονοπάτι του TLR4 και να τροποποιούν την απόκριση του πνευμονικού ιστού στο μηχανικό stress. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η αναστολή του συμπλέγματος I της αναπνευστικής αλυσίδας στα μιτοχόνδρια, μπορεί να καταργήσει την ενεργοποίηση της φλεγμονής από τον TLR4 και να ελαχιστοποιήσει τη βλάβη του πνεύμονα.<sup>18</sup> Οι πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες είναι γνωστοί αναστολείς του συμπλέγματος I.<sup>19</sup> Άλλοι ερευνητές επέδειξαν ότι η προποφόλη προκαλεί εξασθένηση της απάντησης στην ενδοτοξίνη μέσω των υποδοχέων TLR4 σε καλλιέργειες κυττάρων.<sup>20</sup> Είναι τελικά πιθανό μέσα στις χειρουργικές αίθουσες να τροποποιούμε τη διαδικασία πρόκλησης βιολογικού τραύματος από το μηχανικό αερισμό μέσω της χρήσης των αναισθητικών παραγόντων.

## 2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Οποιοδήποτε από τα δύο ανωτέρω μοντέλα πρόκλησης VILI και αν θεωρήσουμε πιο πιθανό, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε και να εφαρμόζουμε καθημερινά τις βασικές αρχές μηχανικού αερισμού που ελαχιστοποιούν τη βλάβη του πνεύμονα τόσο κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας όσο και την πρόιμη μετεγχειρητική περίοδο.

Η εφαρμογή του προστατευτικού αερισμού ξεκίνησε στην ομάδα ασθενών με ALI/ARDS όπου υπάρχει και ένας τεράστιος όγκος μελετών και πληροφοριών. Η ανάδειξη του μοντέλου ενός παράγοντα κινδύνου, όπου το μηχανικό ερέθισμα από μόνο του αρκεί να προκαλέσει VILI, έθεσε τις βάσεις για να αρχίσει να εφαρμόζεται ο προστατευτικός αερισμός και σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες.

## 2.1 ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΣΕ ALI/ARDS

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε αυτή την ομάδα ασθενών κύριο χαρακτηριστικό είναι η ετερογένεια του πνεύμονα<sup>21</sup> και κύριοι μηχανισμοί βλάβης κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού είναι:

- i. **η περιοχική υπερδιάταση** (από την εφαρμογή τοπικού stress που παραμορφώνει τα κύτταρα και ιστούς)
- ii. **η «βλάβη χαμηλού όγκου»** (από το επαναλαμβανόμενο άνοιγμα και κλείσιμο ασταθών κυψελίδων)
- iii. **η απενεργοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα** (λόγω μεγάλων ταλαντώσεων της επιφάνειας των κυψελίδων)
- iv. **Σημαντικές διαφορές στο stress και strain** μεταξύ κυψελίδων με διαφορετικές μηχανικές ιδιότητες

Η επίδραση του μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με ήδη πάσχοντες πνεύμονες εκ-

φράζεται με το «μοντέλο δύο παραγόντων κινδύνου» (2-hit model).

Ιστορικά, στην κλινική πρακτική ήταν ρουτίνα η χρήση αναπνεόμενων όγκων 10-15 mL/kg του προβλεπόμενου ιδανικού βάρους προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ανταλλαγή αερίων σε ασθενείς που αερίζονταν μηχανικά.<sup>22</sup> Επιπρόσθετα, η χρήση θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης PEEP δεν ήταν πολύ δημοφιλής λόγω της επίδρασης που είχε στις ενδοθωρακικές πιέσεις και την ακόλουθη μείωση του προφορτίου και της αιμάτωσης των οργάνων.<sup>22</sup>

Η νέα προσέγγιση πάνω στο μηχανικό αερισμό σε ασθενείς με ARDS ξεκινάει στα μέσα της δεκαετίας του 1980 οπότε αναγνωρίζεται ότι σε αυτούς τους ασθενείς υπήρχε σημαντική μείωση του φυσιολογικά αεριζόμενου πνευμονικού ιστού.<sup>23</sup> Ο πνεύμονας του ARDS ή “baby lung”, λόγω της σημαντικά μειωμένης ευενδοτότητάς του από την έλλειψη επιφανειοδραστικής ουσίας, όταν αεριζόταν με τους συμβατικά υψηλούς αναπνεόμενους όγκους οδηγούνταν σε υπερδιάταση.<sup>24</sup>

Μετέπειτα κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η θνητότητα που σχετιζόταν με την εμφάνιση ALI/ARDS θα μπορούσε να μειωθεί με στρατηγικές αερισμού που στόχευαν στη μείωση των αναπτυσσόμενων εισπνευστικών πιέσεων (stress) και της υπερβολικής παραμόρφωσης του πνεύμονα (strain).<sup>22-25</sup> Δυο προσεγγίσεις χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική πράξη (Πίνακας -2):

**Πίνακας 2.** Στρατηγικές προστατευτικού αερισμού<sup>26,27</sup>

ARDS net strategy		Open Lung approach
VT 6 ml/kg IBW		VT 4 - 6 ml/kg IBW
<b>Συνδυασμοί PEEP και F<sub>I</sub>O<sub>2</sub></b>		<b>Χειρισμοί στρατολόγησης κυψελίδων (RM)</b>
<b>F<sub>i</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>PEEP</b>	
0.3	5	
0.4	5	
0.4	8	
0.5	8	
0.5	10	
0.6	10	
0.7	10	
0.7	12	
0.7	14	
0.8	14	
0.9	14	
0.9	16	
0.9	18	
1.0	18	
1.0	20	
1.0	22	
1.0	24	
P <sub>plateau</sub> ≤ 30 cm H <sub>2</sub> O		<b>PEEP:καθορισμός με βάση:</b>  -ανταλλαγή των αερίων  -μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος
<b>SaO<sub>2</sub>:88 -95%</b>		

**a. Στρατηγική από τη μελέτη ARDS Network (↓ stress, strain)**

Στοχεύει στην ελαχιστοποίηση του stress και strain του πνεύμονα με ταυτόχρονη διατήρηση της ελάχιστα αποδεκτής ανταλλαγής αερίων. Αυτός ο στόχος επιτυγχάνεται με τη μείωση του αναπνεόμενου όγκου (V<sub>T</sub>) σε 6 ml/kg ιδανικού βάρους σώματος (μείωση του strain) και με συνδυασμούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) και F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> ώστε να διατηρείται η τελοεισπνευστική πίεση P<sub>plateau</sub> ≤ 30 cm H<sub>2</sub>O (μείωση του stress) και ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο να διατηρείται στο εύρος 88-95%.<sup>26</sup>

**a) Προσέγγιση ανοικτού πνεύμονα (Open Lung Approach OLA) (↓strain)**

Επίσης χρησιμοποιεί χαμηλό αναπνεόμενο όγκο 4 - 6 ml/kg ιδανικού βάρους σώματος (μείωση του strain) , χειρισμούς στρατολόγησης κυψελίδων (recruitment maneuvers, RM) για να ανοίξουν οι κλειστές περιοχές του πνεύμονα και PEEP που τιτλοποιείται με βάση την ανταλλαγή αερίων ή τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος.<sup>27</sup>

**2.1.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΧΑΜΗΛΟΥ ΑΝΑΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΟΓΚΟΥ**

Η μόνη στρατηγική μηχανικού αερισμού που έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με ALI/ARDS ότι



μειώνει τη θνητότητα είναι η χρήση χαμηλού αναπνεόμενου όγκου.<sup>26,28</sup>

Τα αποτελέσματα της ARDS Network μελέτης αρχικά αμφισβητήθηκαν καθώς κάποιοι μελετητές απέδωσαν το όφελος θνητότητας όχι στη μείωση του αναπνεόμενου όγκου (σε 6 ml/kg ιδανικού βάρους σώματος) αλλά στην αποφυγή των πολύ υψηλών αναπνεόμενων όγκων (9–12 ml /kg ιδανικού βάρους σώματος) που χρησιμοποιήθηκαν στην ομάδα του συμβατικού μηχανικού αερισμού.<sup>29,30</sup> Επιπρόσθετα, διατυπώθηκε και η άποψη ότι η μείωση του αναπνεόμενου όγκου συνοδεύεται από όφελος επιβίωσης μόνο αν συνδυαζόταν με μείωση των εισπνευστικών πιέσεων  $P_{plateau} < 32 \text{ cm H}_2\text{O}$ .<sup>30</sup>

Τα τελευταία 25 έτη έχει αποδειχθεί ότι η μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με ALI/ARDS σχετίζεται με τη σταδιακή μείωση του αναπνεόμενου όγκου που χρησιμοποιείται.<sup>31-32</sup> Η μείωση του strain που συνοδεύει τη μείωση του  $V_T$  οδηγεί σε αποφυγή της υπερδιάτασης των περιοχών του πνεύμονα με φυσιολογική ενδοτικότητα και έτσι σε αποφυγή ανάπτυξης υπερβολικού τοπικού stress μεταξύ γειτονικών κυψελίδων, αποτελώντας τη βάση για την αποφυγή παραπέρα επιδείνωσης βλάβης του πνεύμονα.

Πιο πρόσφατες μελέτες από τους Terragni και συν.<sup>33,34</sup> έδειξαν ότι σε ασθενείς με σοβαρό ARDS όταν μεγάλο τμήμα του πνεύμονα δεν αερίζεται η μείωση του  $V_T$  σε 6 ml/kg IBΣ και η διατήρηση εισπνευστικών πιέσεων

$P_{plateau} < 30 \text{ cm H}_2\text{O}$  δεν είναι απαραίτητα ασφαλής, αλλά μπορεί να απαιτείται παραπέρα μείωση του  $V_T < 4 \text{ ml/kg}$  ιδανικού βάρους σώματος.

**Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι η επιλογή να προσαρμόζουμε τον αναπνεόμενο όγκο στο βάρος σώματος (πραγματικό ή ιδανικό) από φυσιολογικής απόψης μπορεί να είναι παραπλανητική. Αυτό που έχει σημασία όταν θέλουμε να μειώσουμε το strain είναι να δούμε τη σχέση μεταξύ του αναπνεόμενου όγκου  $V_T$  και του τελοεκπνευστικού όγκου του πνεύμονα (EELV), δηλαδή το λόγο  $V_T / \text{EELV}$ .**<sup>35</sup>

Είναι εμφανές ότι ο ίδιος αναπνεόμενος όγκος  $V_T$  ανά Kg ΒΣ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα διαφορετικό strain, ανάλογα με τον τελοεκπνευστικό όγκο του πνεύμονα (EELV), που καθορίζεται ουσιαστικά από τη βαρύτητα της νόσου. Δυστυχώς, η μέτρηση του EELV δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ρουτίνα, παρά μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρή νόσο.

Για αυτό το λόγο προτείνεται η χρήση χαμηλού αναπνεόμενου όγκου 6 ml/ Kg ιδανικού βάρους σώματος, με δυνατότητα να μειωθεί παραπέρα όταν αναμένεται ο υπό θεραπεία ασθενής να έχει μειωμένο EELV (π.χ. σε σοβαρό ARDS από πνευμονία).

#### **ΕΠΙΤΡΕΠΟΜΕΝΗ ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑ**

Η μείωση του αναπνεόμενου όγκου έχει πολλές φορές ως αποτέλεσμα την υπερκαπνία και την αναπνευστική οξέωση, παράγοντες που

πολλές φορές αποτελούν αιτίες διακοπής του προστατευτικού αερισμού.

Ολοένα και περισσότερα στοιχεία από μελέτες συνηγορούν ότι η υπερκαπνία από μόνη της μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο, εξασθενώντας την έκφραση ALI.<sup>36</sup>

Καθώς οι αποδείξεις προέρχονται κυρίως από πειραματικά μοντέλα και δεν έχει διευκρινιστεί το ανώτερο όριο της υπερκαπνίας που μπορεί να γίνει ανεκτό, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην κλινική πράξη, ειδικά σε κατηγορίες ασθενών με σοβαρή στεφανιαία νόσο ή παθολογία στο ΚΝΣ.<sup>36</sup>

Η απομάκρυνση του CO<sub>2</sub> με εξωσωματική κυκλοφορία (Extra-corporeal CO<sub>2</sub> removal) μπορεί να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρό ARDS, όπου η μείωση του V<sub>T</sub> < 4 ml/Kg ιδανικού βάρους σώματος κρίνεται αναγκαία.<sup>34</sup>

## 2.1.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ

### ΤΕΛΟΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Αν και έχει αναγνωριστεί ο ρόλος του χαμηλού V<sub>T</sub> στη μείωση της θνητότητας από ALI/ARDS, το ίδιο δεν ισχύει για την PEEP. Η ιδανική PEEP δεν έχει καθοριστεί τόσο στην ARDS net μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν αυθαίρετοι συνδυασμοί FiO<sub>2</sub> και PEEP όσο και στις επόμενες μελέτες πάνω σε στρατηγικές αερισμού με στόχο τη διατήρηση ανοικτού πνεύμονα (Open Lung Ventilation).

Μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι υψηλές τιμές PEEP που υπερβαίνουν τις

συμβατικά χρησιμοποιούμενες των 5-12 H<sub>2</sub>O μπορούν να ελαχιστοποιήσουν το κυκλικό άνοιγμα και κλείσιμο των κυψελίδων και την αντίστοιχη βλάβη σε πνεύμονες με σημαντικό οίδημα και σύμπτωση των κυψελίδων.<sup>37-39</sup>

Στην κλινική πράξη όμως, σε κάποιες κατηγορίες ασθενών, υψηλά επίπεδα PEEP συνοδεύονται με κυκλοφορική επιβάρυνση ή υπερδιάταση του πνεύμονα, καταργώντας έτσι τα πιθανά οφέλη.<sup>40</sup>

Την απάντηση στο ερώτημα αν η αύξηση της χρησιμοποιούμενης PEEP σε ασθενείς με ALI/ARDS σχετίζεται με μείωση της θνητότητας προσπαθεί να δώσει μια ενδιαφέρουσα μετα-ανάλυση του Matthias Briel και συν.<sup>40</sup>

Περιελήφθησαν στοιχεία από τρεις μελέτες, (ALVEOLI, LOVS, EXPRESS) σε ένα σύνολο 2.299 ασθενών με ALI/ARDS και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υψηλή PEEP σχετιζόταν με μείωση της θνητότητας μόνο στην ομάδα ασθενών με σοβαρό ARDS.<sup>41-43</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι σε καμιά από τις ανωτέρω μελέτες δεν είχε γίνει διάκριση μεταξύ των recruiters (δηλαδή των ασθενών που απαντούν στην αυξημένη PEEP με ένταξη νέων περιοχών στην αεριζόμενη επιφάνεια) και non-recruiters ασθενών με ARDS.

Στην δεύτερη κατηγορία ασθενών η αύξηση PEEP δεν προσφέρει όφελος αλλά μπορεί να είναι και επιβλαβής μέσω πρόκλησης υπερδιάτασης.<sup>35</sup>

Στην καθημερινή πρακτική η PEEP καθορίζεται με βάση τη βελτίωση της οξυγόνωσης, παρά το γεγονός ότι γνωρίζουμε (και ξεχνάμε)

ότι η PEEP μπορεί να αυξήσει την PaO<sub>2</sub> χωρίς αναγκαστικά να στρατολογήσει κυψελίδες, απλά μέσω διαφορετικής κατανομής της αιμάτωσης, βελτιώνοντας τη σχέση αερισμού/αιμάτωσης.<sup>44</sup> Φαίνεται ότι για τον ίδιο κατά λεπτό αερισμό η μείωση της PaCO<sub>2</sub> είναι πιο αξιόπιστος δείκτης έκπτυξης προηγούμενα κλειστών περιοχών του πνεύμονα.<sup>45</sup>

Ένας άλλος τρόπος καθορισμού της PEEP θα μπορούσε να γίνεται με βάση την κυματομορφή της πίεσης των αεραγωγών σε σχέση με το χρόνο σε συνθήκες σταθερής ροής (Εικόνα-2).<sup>46,47</sup>

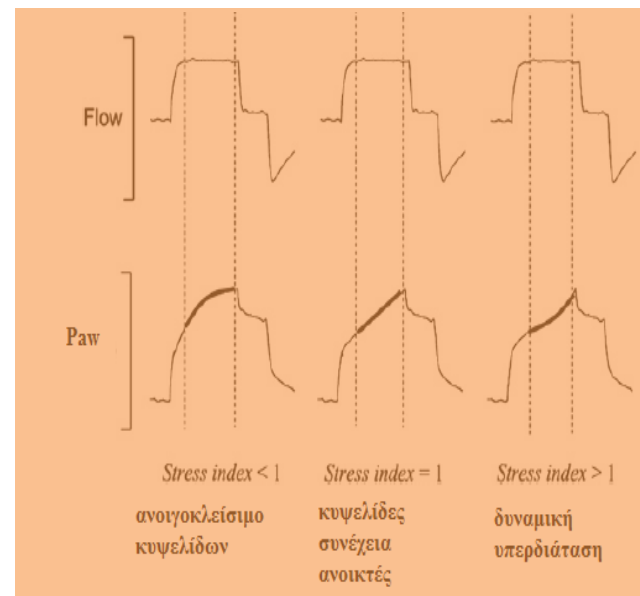
**Εικόνα 2.** Γραφική αναπαράσταση της έννοιας του “δείκτη stress” (stress index).<sup>45,46</sup>

Το τμήμα της κυματομορφής της πίεσης που αντιστοιχεί σε σταθερή ροή όταν ο ασθενής αερίζεται με μοντέλου ελεγχόμενου όγκου, περιγράφεται μαθηματικά με την εξίσωση:

Πίεση αεραγωγών Paw = a \* χρόνος εισπνοής<sup>b</sup> + c

Ο δείκτης stress είναι ο συντελεστής b σε αυτή την εξίσωση. Όταν ο δείκτης είναι <1, η κλίση του τμήματος της κυματομορφής της πίεσης (που αντιστοιχεί σε σταθερή ροή) έχει το κυρτό προς τα πάνω, υποδεικνύοντας μια συνεχή αύξηση στην ενδοτικότητα κατά τη διάρκεια της σταθερής ροής, γεγονός που συμβαδίζει με ανοιγοκλείσιμο των κυψελίδων κατά τον αναπνεόμενο κύκλο. Όταν ο δείκτης είναι >1, η κλίση του τμήματος της κυματομορφής της πίεσης έχει το κυρτό προς τα κάτω, υποδεικνύοντας συνεχή αύξηση της ελαστικότητας κατά τη διάρκεια της σταθερής

ροής, γεγονός που συμβαδίζει με εμφάνιση δυναμικής υπερδιάτασης. Όταν ο δείκτης είναι 1, η κλίση του τμήματος της κυματομορφής της πίεσης είναι ευθεία, χωρίς αλλαγές σε ενδοτικότητα και ελαστικότητα κατά τον αναπνεόμενο κύκλο, οπότε οι κυψελίδες είναι συνέχεια ανοικτές. Η τιτλοποίηση της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης μπορεί να γίνει με βάση το δείκτη stress, στοχεύοντας τις μεσαίες κυματομορφές στην εικόνα.



Έδαφος κερδίζει και ο καθορισμός της PEEP με βάση τη διαπνευμονική πίεση, που υπολογίζεται με τη βοήθεια οισοφάγειου καθετήρα-μπαλονιού. Η μετρούμενη οισοφάγεια πίεση (P<sub>es</sub>) αντανακλά την υπεζωκοτική πίεση και επιτρέπει τον υπολογισμό της διαπνευμονικής πίεσης σε διάφορες περιοχές του ετερογενούς πνεύμονα σε ασθενείς με σοβαρό ARDS.<sup>48</sup>

### 2.1.3 ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΣΕ ALI/ARDS

Παρά την άθροιση αρκετών πληροφοριών που επιτρέπουν τη διαμόρφωση πρωτοκόλλων αντιμετώπισης ασθενών με ALI/ARDS, είναι πολύ σημαντικό να μην ξεχνάμε ότι στην καθημερινή κλινική πράξη η στρατηγική αερισμού θα πρέπει να εξατομικεύεται για να καλύπτει τις ανάγκες του συγκεκριμένου ασθενούς. Επειδή αυτή η ομάδα ασθενών είναι πολύ ετερογενής, η αρχική προσέγγιση θα πρέπει να στοχεύει στην αναγνώριση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του ασθενούς. Μια τέτοια προσέγγιση περιγράφεται από τον Gattinoni και συνεργάτες σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας<sup>32</sup>:

1. **Πρώτα, διευκρινίζεται το ιστορικό και η κλινική εικόνα του ασθενούς.**

Για παράδειγμα, οι παθοφυσιολογικές αλλαγές σε ARDS από πνευμονία είναι διαφορετικές από αυτές του ARDS μετά από περιτονίτιδα. Ο πνεύμονας με ARDS από πνευμονία σαφώς θα χαρακτηρίζεται από μικρότερο όγκο φυσιολογικά αεριζόμενου πνεύμονα (EELV) και από ελάχιστη έως καμιά πιθανότητα αύξησης του όγκου αεριζόμενου πνεύμονα με χειρισμούς στρατολόγησης κυψελίδων (recruitment).

2. **Καθορίζεται η δυνατότητα recruitment του πνεύμονα με αξονική τομογραφία (CT) σε 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP και**

σε 45 cm H<sub>2</sub>O τελο-εισπνευστική πίεση P<sub>plateau</sub> (3-slice technique). Στη συνέχεια, γίνεται δοκιμασία PEEP σε 5 και 15 cm H<sub>2</sub>O (σε μοντέλο ελεγχόμενου όγκου) και εκτιμώνται οι αλλαγές σε PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> και ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος. Οι ασθενείς στους οποίους βελτιώνεται μόνο η PaO<sub>2</sub> συνήθως είναι αυτοί με χαμηλή πιθανότητα για επιστράτευση κυψελίδων recruitment. Σε αυτούς τους ασθενείς χρησιμοποιείται PEEP μεταξύ 5 και 10 cm H<sub>2</sub>O. Υψηλότερη PEEP > 15 cm H<sub>2</sub>O χρησιμοποιείται στους ασθενείς όπου η CT και η ανταλλαγή αερίων δείχνουν δυνατότητα για επιστράτευση κυψελίδων.

3. **Χρησιμοποιείται χαμηλός αναπνεόμενος όγκος, ο οποίος προσαρμόζεται με βάση τον τελοεκπνευστικό όγκο του πνεύμονα (μέτρηση EELV με τη μέθοδο του ηλίου). Ο λόγος V<sub>T</sub>/EELV θεωρείται ο καλύτερος κλινικός δείκτης strain.**

4. **Γίνεται μέτρηση της διαπνευμονικής πίεσης που είναι ο καλύτερος δείκτης stress και με βάση αυτή προσαρμόζεται η τελοεισπνευστική πίεση.**

Αυτά τα βασικά βήματα γίνονται αμέσως μετά την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ και επαναλαμβάνονται οποτεδήποτε υπάρχει κάποια απόκλιση από τους στόχους. Σε γενικές

γραμμές, αυτή η στρατηγική αερισμού βασίζεται στη διάκριση των ασθενών σε recruiters και non-recruiters με διαφορετικούς συνδυασμούς αναπνεόμενου όγκου, PEEP και χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων στις δυο ομάδες ασθενών.

#### 2.1.4 ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

Η χειρουργική επέμβαση και ο μηχανικός αερισμός υπό γενική αναισθησία βάζουν σε κίνδυνο ακόμη και τους υγιείς πνεύμονες (μοντέλο ενός ή δύο παραγόντων κινδύνου). Το κυκλικό άνοιγμα και κλείσιμο των κυψελίδων και η μείωση του τελο-εκπνευστικού όγκου EELV (ύπτια θέση, χρήση αποκλειστών νευρομυϊκής αγωγιμότητας και πτητικών αναισθητικών παραγόντων) που ευνοεί την ατελεκτασία αποτελούν κύριους μηχανισμούς πρόκλησης VILI.<sup>49</sup>

Τα πρώτα αποτελέσματα από μικρές κλινικές μελέτες μας υποδεικνύουν όφελος από την εφαρμογή προστατευτικού αερισμού σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες, που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις (κυρίως καρδιοχειρουργικές και θωρακοχειρουργικές).<sup>50-52</sup>

Παρά το γεγονός ότι έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι το μηχανικό ερέθισμα αρκεί από μόνο του για να προκαλέσει VILI, προς το παρόν ο όγκος και η ποιότητα των κλινικών αποδείξεων δικαιολογεί μόνο γνώμες ειδικών, παρά κατευθυντήριες οδηγίες.

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση (editorial) από τον Pelosi<sup>8</sup>, προτείνεται σχήμα προστατευτικού αερισμού πνευμόνων σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες που περιλαμβάνει: μείωση του αναπνεόμενου όγκου  $V_T < 10 \text{ ml/Kg}$  ιδανικού βάρους σώματος, της τελο-εισπνευστικής πίεσης  $P_{\text{plateau}} < 20-25 \text{ cm H}_2\text{O}$  και χρήση PEEP  $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Επίσης προτείνεται η εισαγωγή στην αναισθησία να γίνεται υπό μη-επεμβατικό μηχανικό αερισμό (pressure support, CPAP) και μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση να γίνεται χειρισμός ζωτικής χωρητικότητας για επιστράτευση κυψελίδων με εφαρμογή θετικής πίεσης 35-40 cm H<sub>2</sub>O, ειδικά σε ασθενείς που αναμένεται μείωση του πνευμονικού όγκου (παχύσαρκοι, ασθενείς με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση).<sup>53</sup>

Άλλοι συγγραφείς, όπως οι Hubmayr<sup>48</sup> και Schultz<sup>3</sup> συστήνουν την παραπέρα μείωση του αναπνεόμενου όγκου σε 6 - 8 mL/kg IBΣ και τη διατήρηση χαμηλότερης τελο-εισπνευστικής πίεσης  $P_{\text{plateau}} < 15-20 \text{ cm H}_2\text{O}$  μαζί με εφαρμογή PEEP  $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ .<sup>3</sup> Απουσία πνευμονικής νόσου το ιδανικό βάρος σώματος σχετίζεται πιο ισχυρά με το μέγεθος των πνευμόνων. Έτσι, αναπνεόμενος όγκος 6 -8 mL/kg IBΣ, που όπως αναφέρθηκε χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ALI, αντιστοιχεί στο 6-8% της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας και θεωρείται επαρκής για φυσιολογική ανταλλαγή αερίων.<sup>49</sup>



## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η γνώση των μηχανισμών που οδηγούν σε βλάβη του πνεύμονα επαγόμενη από τον αναπνευστήρα (VILI) είναι σημαντική προκειμένου να αναπτυχθούν στρατηγικές προστατευτικού αερισμού με πιθανά κλινικά οφέλη. Στη βάση του προστατευτικού αερισμού βρίσκονται χειρισμοί που μειώνουν το stress και το strain που ασκείται στα κύτταρα και στις υπόλοιπες δομές του πνευμονικού ιστού. Σε αυτή τη λογική, η μείωση του αναπνεόμενου όγκου, η μείωση των τελο-εισπνευστικών πιέσεων και η εφαρμογή επαρκούς θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης PEEP προτείνονται τόσο σε ασθενείς με ALI/ARDS όσο και σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες που υποβάλλονται σε υψηλού κινδύνου χειρουργικές επεμβάσεις.

Παρά την ύπαρξη πληθώρας μελετών, η ποιότητα των αποδείξεων συνηγορεί υπέρ κάποιας μορφής κατευθυντήριων οδηγιών μόνο σε ασθενείς με ALI/ARDS, ενώ σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία βρισκόμαστε ακόμη στο στάδιο της γνώμης των ειδικών. Παρά την προσμονή της αναισθησιολογικής κοινότητας για ανάπτυξη πρωτοκόλλων προστατευτικού αερισμού, δε θα πρέπει να ξεχνάμε ότι η αντιμετώπιση κάθε ασθενούς πρέπει να εξατομικεύεται λαμβάνοντας κάθε φορά υπόψη τις αλλαγές στη φυσιολογία του αναπνευστικού του συγκεκριμένου ασθενούς που βρίσκεται υπό μηχανικό αερισμό.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. N. Soni and P. Williams. Positive pressure ventilation: what is the real cost? *Br J Anaesth* 2008; 101: 446–57
2. Mushin William Rendell-Baker,L & Thompson Peter W. Automatic ventilation of the lungs. Publisher:
3. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1959
4. Marcus J. Schultz, Jack J. Haitzma et al. What Tidal Volumes Should Be Used in Patients without Acute Lung Injury? *Anesthesiology* 2007; 106:1226–3.
5. Vaneker M, Heunks LMA, et al: Mechanical ventilation induces a Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon  $\gamma$ -dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology* 2009; 111:836–43
6. Copland IB, Martinez F, et al. High tidal volume ventilation causes different inflammatory responses in newborn versus adult lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:739–748
7. Copland IB, Kavanagh BP, et al. Early changes in lung gene expression due to high tidal volume. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1051–1059.
8. Curley GF, Contreras M, et al.: Evolution of the inflammatory and

- fibroproliferative responses during resolution and repair after ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology* 2011;115: 1022–32
9. Paolo Pelosi, Patricia RM Rocco. Ventilator-induced Lung Injury in Healthy and Diseased Lungs Better to Prevent than Cure. *Anesthesiology* 2011; 115:923–5
10. Protti A, Cressoni M, Gattinoni L et al: Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1354 – 62
11. Vaneker M, Joosten LA et al: Low-tidal-volume mechanical ventilation induces a Toll-like receptor 4-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology* 2008; 109:465–72
12. Gerard F. Curley, Leo G. Kevin, John G. Laffey. Mechanical Ventilation Taking Its Toll on the Lung. *Anesthesiology* 2009; 111:701–3
13. Imai Y, Kuba K, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell* 2008; 133:235–49
14. Murray LA, Knight DA et al: Deleterious role of TLR3 during hyperoxia-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1227–37
15. Trillo-Alvarez C, Cartin-Ceba R, et al: Derivation and validation in a population-based sample. *Eur Respir J* 2011; 37:604 –9
16. Gajic O, Dabbagh O, et al.: Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS): Early identification of patients at risk of acute lung injury: Evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:462–70
17. Daryl J. Kor, David O. Warner, Ognjen Gajic et al: Derivation and Diagnostic Accuracy of the Surgical Lung Injury Prediction Model. *Anesthesiology* 2011; 115:117–28
18. Algar FJ, Alvarez A, et al: Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:201– 8
19. Zmijewski JW, Lorne E, et al: Mitochondrial respiratory complex I regulates neutrophil activation and severity of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:168–79
20. Hanley PJ, Ray J et al: Halothane, isoflurane and sevoflurane inhibit NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) of cardiac mitochondria. *J Physiol [London]* 2002; 544:687–93

21. Jawan B, Kao YH, et al: Propofol pretreatment attenuates LPS-induced granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production in cultured hepatocytes by suppressing MAPK/ERK activity and NF-kappaB translocation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 229:362–73
22. Pelosi P, Negrini D. Extracellular matrix and mechanical ventilation in healthy lungs: back to baro/volotrauma? *Curr Opin Crit Care*. 2008 Feb; 14(1):16-21
23. Calfee C, Matthay M. Recent advances in mechanical ventilation. *Am J Med* 2005; 118(6):584—91
24. Timothy D. Girard, and Gordon R. Bernard. Mechanical Ventilation in ARDS. A State-of-the-Art Review. *CHEST* 2007; 131:921–929
25. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” *Intensive Care Med* 2005; 31:776–784
26. Amato M, Barbas C, Medeiros D, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347—54.
27. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301–1308
28. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992;18:319–321
29. Weiwei Wang, Daniel Scharfstein et al. Estimating the causal effect of low tidal volume ventilation on survival in patients with acute lung injury. *Appl. Statist.* 2011;(60) Part 4:475–496
30. Thompson, B., Hayden, D., Matthay, M., Brower, R. and Parsons, P. Clinicians approaches to mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS. *Chest*, 2001;120: 1622–1627.
31. Tobin, M. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *New Engl. J. Med.*, 2000;342:1360–1361.
32. Villar J, Kacmarek RM, Hedenstierna G: From ventilator-induced lung injury to physician-induced lung injury: why the reluctance to use small tidal volumes? *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:267–271.
33. Luciano Gattinoni, Pietro Caironi and Eleonora Carlesso. How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion in Critical Care* 2005, 11:69–76
34. Terragni PP et al: Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in

- acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:160–6
35. Terragni PP, Gattinoni L et al. Tidal Volume Lower than 6 ml/kg Enhances Lung Protection Role of Extracorporeal Carbon Dioxide Removal. *Anesthesiology* 2009; 111:826–35
36. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250–255
37. MN Chonghailea, B Higginsa and JG Laffeya. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Current Opinion in Critical Care* 2005, 11:56–62
38. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):294-323.
39. Gattinoni L, Caironi P, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1775- 1786.
40. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5): 1327-1334.
41. Matthias Briel, Maureen Meade et al. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-873
42. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351(4):327-336.
43. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008; 299(6):637-645.
44. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(6):646- 655
45. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K, et al. High lung volume increases stress

- failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1992;73:123-133
46. Broccard AF, Vannay C, Feihl F, Schaller MD: Impact of low pulmonary vascular pressure on ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2002;30:2183-2190
47. Grasso S, Stripoli T, et al: ARDSnet ventilator protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:761-767
48. Haas CF et al. Mechanical ventilation with lung protective strategies: what works? *Crit Care Clin.* 2011, Jul;27(3):469-86
49. DS Talmor and HE Fessler. Are Esophageal Pressure Measurements Important in Clinical Decision-Making in Mechanically Ventilated Patients? *Respir Care* 2010; 55(2):162-172
50. Rolf D. Hubmayr Point: Is Low Tidal Volume Mechanical Ventilation Preferred for All Patients on Ventilation? *Chest* 2011; 140; 9-11
51. Chaney MA, Nikolov MP, et al: Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:514 – 8
52. Koner O, Celebi S, et al: Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2004; 30:620 – 6
53. Sundar S, Novack V, Talmor D et al: Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2011; 114:1102-10
54. Tusman G, Böhm SH: Prevention and reversal of lung collapse during the intra-operative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24:183-97



---

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Μηχανικός αερισμός, Βλάβη πνεύμονα, Προστασία πνεύμονα

---

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Νύκταρη Βασιλεία

e-mail: [vnyktari@yahoo.com](mailto:vnyktari@yahoo.com)

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης

Τηλέφωνο: 2810-392414