

Μηχανικός αερισμός στο Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS)

*Σχιζοδήμος Θ¹, MD, Ιασωνίδου Χ¹, MD,
Σουλούντση Β², MD, Καπραβέλος Ν¹ MD, PhD*

ABSTRACT

Mechanical ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Schizodimos Th, Iasonidou Ch, Soulountsi V, Kapravelos N

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute inflammatory lung injury, associated with increased pulmonary vascular permeability, increased lung weight, and loss of aerated lung tissue. There remains limited information about the epidemiology, recognition, management, and outcomes of patients with the ARDS, but in-hospital mortality is still high for those with moderate and severe ARDS (40.3% and 46.1%, respectively). Mechanical ventilation does not cure ARDS but simply buys time by maintaining a gas exchange sufficient for survival. The guiding principle of mechanical ventilation of ARDS is the new setting is less harmful to the lung structure than the previous one, thus avoiding the ventilator induced lung injury (VILI). Among outcome studies testing different tidal volumes, only the study comparing the two extreme values tested (6 mL/kg versus 12 mL/kg) showed a significant benefit of lower tidal volume. ‘The best positive end expiratory pressure (PEEP)’ does not exist. Recruitment maneuvers (RMs) are helpful in increasing aerated lung volume, which decreases strain and tidal recruitment/derecruitment. There is no definitive evidence regarding the clinical effectiveness of RMs to improve clinical outcomes of ARDS patients, although RMs may decrease the mortality of patients with ARDS without increasing the risk for major adverse events. There is no evidence for a difference between pressure control versus volume control ventilation in terms of physiological outcome or mortality. The effect of respiratory rate on the occurrence of VILI or outcome in ARDS has not been independently studied. Increasing inspiratory time has been suggested to improve oxygenation. Prone position

¹ Β Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν. “Γ.Παπανικολάου”, Θεσσαλονίκη
² Α Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν. “Γ.Παπανικολάου”, Θεσσαλονίκη

(PP) is a standard practice in clinical treatment of ARDS patients to improve systemic oxygenation to any patient with moderate or severe ARDS as it may confer a statistically significant mortality advantage.

There is evidence that neuromuscular blockade by cisatracurium besylate has an outcome benefit in ARDS patients since they improve lung mechanics and lung inflammation. Optimal dosing and monitoring strategies will need to be further studied.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) αποτελεί μια οξεία φλεγμονώδη βλάβη του πνεύμονα, που χαρακτηρίζεται από μια απειλητική για τη ζωή διαταραχή της ανταλλαγής αερίων, οδηγώντας σε σοβαρή υποξαιμία αλλά και υπερκαπνία και αναπνευστική οξέωση. Είναι γνωστός ο τελευταίος ορισμός του ARDS (Ορισμός Βερολίνου, Berlin definition)¹, όπου καθορίζεται ο χρόνος εμφάνισης του συνδρόμου, προσδιορίζονται σαφέστερα τα απεικονιστικά ευρήματα και η προέλευση του οιδήματος, ενώ η νέα κατάταξη βαρύτητας του συνδρόμου περιλαμβάνει το ήπιο, το μέτριο και το σοβαρό ARDS με βάση το δείκτη οξυγόνωσης παρουσία θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (Positive End-Expiratory Pressure, PEEP) (Πίν. 1).

Παρά το γεγονός ότι το σύνδρομο έχει μελετηθεί εκτενώς σε προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες²⁻⁵, σήμερα θεωρείται ότι οι γνώσεις μας σχετικά με την επιδημιολογία, την αντιμετώπιση και την έκβαση των ασθενών με ARDS είναι περιορισμένες. Αυτό οφείλεται και στο γεγονός ότι προοπτικές μελέτες με βάση το νέο ορισμό του Βερολίνου¹ περιορίζονται σε μικρό

αριθμό κέντρων και ασθενών^{6,7}.

Πίνακας 1. Ο ορισμός του Βερολίνου για το ARDS¹

ARDS	
Χρόνος έναρξης	Εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ενός γνωστού παράγοντα κινδύνου ή νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα
Απεικόνιση θώρακα*	Αμφοτερόπλευρες σκιάσεις - που δεν ερμηνεύονται πλήρως ως συλλογές, λοβιαίες/πνευμονικές ατελεκτασίες ή όζοι
Προέλευση οιδήματος	Αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν ερμηνεύεται πλήρως από καρδιακή ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση με υγρά. Χρειάζεται αντικειμενική εκτίμηση (πχ. ηχοκαρδιογραφία) για να αποκλειστεί ο υδροστατικό οίδημα, αν δεν υπάρχουν ένας παράγοντας κινδύνου
Οξυγόνωση**	
Ήπιο	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ με PEEP ή CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ***
Μέτριο	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ με PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Σοβαρό	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ με PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

CPAP: συνεχής θετική πίεση αεραγωγών, FiO_2 : κλάσμα εισπνεόμενου O_2 (%), PaO_2 : μερική πίεση O_2 στο αρτηριακό αίμα, PEEP: θετική τελοεκπνευστική πίεση.

*Με ακτινογραφία ή αζονική τομογραφία θώρακα.

**Σε υψόμετρο > 1000 m, ο διορθωτικός παράγοντας θα πρέπει να υπολογιστεί ως εξής [$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \times (\text{βαρομετρική πίεση} / 760)$].

***Μπορεί να εφαρμοστεί και μη επεμβατικά στο ήπιο ARDS.

Ωστόσο, επιδημιολογικά δεδομένα πρόσφατης πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης⁸, που βασίστηκε στον παραπάνω ορισμό και αφορούσε περίπου 29000 ασθενείς μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), έδειξαν ότι το ARDS αντι-

προσώπευε το 10,4% των συνολικών εισαγωγών στη ΜΕΘ και το 23,4% όλων των ασθενών που απαιτούσαν μηχανικό αερισμό. Η επίπτωση του ήπιου ARDS ήταν 30%, του μέτριου ARDS 46,6% και του σοβαρού ARDS 23,4%. Αν και η θνητότητα του ARDS τις τελευταίες δεκαετίες έχει μειωθεί από το 60% στο 30%⁹, η θνητότητα του μέτριου και του σοβαρού ARDS παραμένει υψηλή (40,3% και 46,1% αντίστοιχα)⁸.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η προσέγγιση ενός ασθενούς με ARDS περιλαμβάνει δύο βήματα: τη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας^{10,11}. Όσον αφορά τη διάγνωση, εφόσον ο ασθενής πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια του ARDS, αρχικά καθορίζεται το υποκείμενο αίτιο, άμεσο ή έμμεσο. Από τα άμεσα αίτια συνηθέστερα είναι η πνευμονία (46%) και η εισρόφηση (11%) και από τα έμμεσα η σήψη (33%) και το τραύμα (7%). Αν δεν καθοριστεί το αίτιο, απαραίτητη είναι η εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας και ο αποκλεισμός του καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, με ηχοκαρδιογράφημα ή δεξιό καρδιακό καθετηριασμό. Εφόσον η αιτία παραμένει αβέβαιη και ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην εμπειρική θεραπεία, απαιτούνται νέες διαγνωστικές διαδικασίες (αξονική τομογραφία θώρακα, βρογχοσκόπηση με λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, ανοικτή βιοψία πνεύμονα, ορολογικές εξετάσεις), προκειμένου να α-

ποκλειστούν παθήσεις οι οποίες μιμούνται το ARDS (π.χ. διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία, οξεία διάμεση πνευμονία, κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία κ.ά.)¹¹. Για την εκτίμηση της βαρύτητας προτείνεται η κατάταξη του ορισμού του Βερολίνου (Πίν. 1).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι βασικές παθοφυσιολογικές διαταραχές στο ARDS περιλαμβάνουν τη διαταραχή της διαβατότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, τη βλάβη του επιφανειοδραστικού παράγοντα και την αγγειακή βλάβη. Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε εξαγγείωση υγρού, δημιουργία ατελεκτασιών και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, αντίστοιχα. Οι διαταραχές αερισμού – αιμάτωσης και η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας που προκύπτουν έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την υποξυγοναιμία. Επιπλέον, ο αερισμός πνευμονικών τμημάτων ατελεκτατικών, πληρωμένων με υγρό ή με μειωμένη αιματική ροή οδηγεί σε αδυναμία αποβολής του CO₂¹².

Σε ό,τι αφορά το μορφολογικό υπόβαθρο και τη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος, το διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα που λαμβάνει χώρα, οδηγεί σε αύξηση του εξωαγγειακού ύδατος των πνευμόνων και μείωση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος. Η εξέλιξη αυτή, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη ατελεκτασιών λόγω βλάβης του επιφανειοδραστικού παράγοντα, οδηγεί σε κατανομή του αναπνεόμενου όγκου σε μικρότερο αριθμό αερι-

ζόμενων κυψελίδων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθειας (baby lungs). Συγχρόνως, η ανάπτυξη υαλίνης μεμβράνης, περιβρογχικού οιδήματος και ίνωσης οδηγούν σε αυξημένες αντιστάσεις ροής. Έτσι, προκύπτει η δημιουργία πνευμονικών τμημάτων με διαφορετικές σταθερές χρόνου και ως εκ τούτου διαφορετική συμπεριφορά κατά την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού¹².

ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ

Η θεραπεία του ARDS περιλαμβάνει τη διόρθωση της υποκείμενης αιτίας και την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, δηλ. της ανθεκτικής υποξυγοναιμίας και της μειωμένης ενδοτικότητας. Η αντιμετώπιση των δύο τελευταίων παραμέτρων επιτυγχάνεται μέσω του μηχανικού αερισμού, ο οποίος δεν θεραπεύει το ARDS, απλώς «αγοράζει» χρόνο, διατηρώντας μια ανταλλαγή αερίων επαρκή για επιβίωση.

Ιστορική αναδρομή

Κάνοντας μια ανασκόπηση της ιστορίας του μηχανικού αερισμού στο ARDS, θα παρατηρήσουμε ότι τη δεκαετία του '70 εφαρμόστηκε μηχανικός αερισμός με χαμηλή PEEP και υψηλό αναπνεόμενο όγκο (Tidal Volume, V_T) και γίνεται λόγος για τη βλάβη του πνεύμονα, που προκαλείται από υπερβολική πίεση αεραγωγών, γνωστή ως βαρότραυμα (barotrauma)¹³⁻¹⁶. Τη δεκαετία του '80 περιγράφεται η βλαπτική δρά-

ση του όγκου στον πνεύμονα (υπερδιάταση) - το λεγόμενο ογκότραυμα (volutrauma) -, εισάγεται η έννοια του "baby lung" και προτείνεται η στρατηγική της επιτρεπτής υπερκαπνίας¹⁷⁻²⁰. Τη δεκαετία του '90 γίνεται λόγος για το βιότραυμα (biotrauma) και το ατελέκτραυμα (atelectrauma), μετατοπίζεται η προσοχή σε μια στρατηγική προστασίας του πνεύμονα με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο και υψηλό PEEP και εισάγονται οι έννοιες του "stress" και του "strain"²¹⁻²⁷.

Φυσιολογία μηχανικού αερισμού

Με την πάροδο του χρόνου αποκτήθηκε βαθύτερη γνώση της φυσιολογίας του μηχανικού αερισμού, η οποία οδήγησε στην εξέλιξη της στρατηγικής του. Ως γνωστόν, η πίεση των αεραγωγών, που απεικονίζεται στον αναπνευστήρα και ουσιαστικά αντικαθιστά την πίεση των αναπνευστικών μυών στην αυτόματη αναπνοή, δαπανάται για την υπερνίκηση των αντιστάσεων ροής, την έκπτυξη του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Σε σχεδόν στατικές συνθήκες, οι αντιστάσεις ροής είναι αμελητέες, οπότε: $\Delta P_{aw} = \Delta P_L + \Delta P_{pl}$, όπου ΔP_{aw} η πίεση αεραγωγών, ΔP_L η διαπνευμονική πίεση (transpulmonary pressure) και ΔP_{pl} η υπεζωκοτική πίεση. Επομένως, η δύναμη έκπτυξης του πνεύμονα (ΔP_L) εκφράζεται από την εξίσωση: $\Delta P_L = \Delta P_{aw} - \Delta P_{pl}$.

Η διαπνευμονική πίεση εκφράζει το stress²⁸, που εφαρμόζεται στον πνεύμονα με το μηχανι-

κό αερισμό, και για την ίδια πίεση αεραγωγών ποικίλει ανάλογα με την ελαστικότητα του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Έτσι, σε έναν δύσκαμπτο (stiff) πνεύμονα με «μαλακό» (soft) θωρακικό τοίχωμα (π.χ. πνευμονική ίνωση, ARDS πνευμονικής προέλευσης), η διαπνευμονική πίεση θα είναι υψηλή, ενώ, σε ένα “soft” πνεύμονα με “stiff” θωρακικό τοίχωμα (π.χ. ενδοκοιλιακή νόσος, σοβαρή παχυσαρκία), θα είναι χαμηλή. Το φαινόμενο αυτό εκφράζεται ποσοτικά με την παρακάτω εξίσωση: $\Delta P_L = \Delta P_{aw} \times E_L / E_{tot}$, όπου E_L η ελαστικότητα του πνεύμονα και E_{tot} η ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος (πνεύμονα και θωρακικού τοιχώματος). Σε φυσιολογικά άτομα ο λόγος E_L / E_{tot} ισούται με 0,5, ενώ σε ασθενείς με ARDS κυμαίνεται μεταξύ 0,2 και 0,8. Κατά συνέπεια, η πίεση των αεραγωγών από μόνη της μπορεί να είναι παραπλανητική στο να αξιολογήσει τη διαπνευμονική πίεση που επιβλήθηκε στον πνεύμονα με το μηχανικό αερισμό (δηλαδή να αξιολογήσει το stress).

Ο χορηγούμενος με το μηχανικό αερισμό αναπνεόμενος όγκος αυξάνει τον όγκο του πνεύμονα με αποτέλεσμα την παραγωγή strain στον πνεύμονα²⁸. Αδρά η εκτίμηση του strain γίνεται με τη μεταβολή του όγκου σε σχέση με τον όγκο του πνεύμονα στην ηρεμία ($\Delta V / V_0$), δηλ. του V_T σε σχέση με τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Functional Residual Capacity, FRC). Συνεπώς, λόγω της μεγάλης ποικιλίας V_0 , η χορήγηση του ίδιου V_T θα προκαλέ-

σει διαφορετικά strain στον πνεύμονα. Το κυψελιδικό stress και strain είναι ευθέως ανάλογα και συνδέονται με την ακόλουθη εξίσωση: $\Delta P_L = E_{spec} \times \Delta V / V_0$, όπου E_{spec} η ειδική ελαστικότητα του πνεύμονα.

Η E_{spec} είναι η διαπνευμονική πίεση που απαιτείται για να διπλασιαστεί ο όγκος ηρεμίας του πνεύμονα (δηλ. το ΔP_L όταν ο λόγος $\Delta V / V_0$ είναι ίσος με 1). Στο ARDS, η E_{spec} είναι παρόμοια με τη φυσιολογική, ενισχύοντας την έννοια του “baby lung” (ο πνεύμονας είναι μικρός και όχι δύσκαμπτος - stiff)¹⁹. Ως εκ τούτου, αμφισβητεί τη χρήση προσαρμογής του αναπνεόμενου όγκου στο ιδανικό βάρος σώματος.

Στον πνεύμονα με ARDS υπάρχει μεγάλη ετερογένεια και αναγνωρίζονται τρεις περιοχές: φυσιολογικός πνευμονικός ιστός, μια περιοχή ισχυρά πυκνωτική και μια περιοχή που συμπίπτει κατά την εκπνοή και επιστρατεύεται κατά την εισπνοή²⁹. Αν στους ετερογενείς αυτούς πνεύμονες εφαρμοστούν, μέσω του μηχανικού αερισμού, υψηλός V_T και αυξημένη plateau pressure (P_{plat}), θα προκληθεί υπερβολικό stress και strain, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ογκοτραύματος και βαροτραύματος, αντίστοιχα³⁰. Στην περίπτωση που εφαρμοστεί χαμηλός V_T χωρίς την παρουσία PEEP, θα εμφανιστεί επαναλαμβανόμενο άνοιγμα και κλείσιμο των πνευμονικών μονάδων, μέτριο stress και strain, με αποτέλεσμα την πρόκληση ατελεκτραύματος³⁰. Όλα αυτά τα φαινόμενα προκαλούν τη συστηματική απελευθέρωση φλεγμονωδών με-

σολαβητών (π.χ. TNF- α , IL-6, IL-8), με συνέπεια το βιότραυμα και τη συστηματική δυσλειτουργία οργάνων³⁰.

Έτσι, σήμερα γνωρίζουμε ότι η βλαπτική δράση του μηχανικού αερισμού οφείλεται στο υπερβολικό σφαιρικό ή τοπικό stress και strain, που οδηγεί σε φυσική ρήξη του πνεύμονα και σε μηχανικά επαγόμενη φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος (Ventilator-Induced Lung Injury, VILI). Επομένως, ο «καλύτερος μηχανικός αερισμός» είναι αυτός που παρέχει επαρκή ανταλλαγή αερίων με το χαμηλότερο ποσό VILI. Ως εκ τούτου, βασική κατευθυντήρια αρχή θα πρέπει να αποτελεί η νέα ρύθμιση να είναι λιγότερο επιβλαβής για τη δομή του πνεύμονα από την προηγούμενη.

Ρυθμίσεις και παράμετροι μηχανικού αερισμού

Βασικό πλάνο του μηχανικού αερισμού στο ARDS αποτελεί η διάνοιξη του πνεύμονα με τον κατάλληλο αναπνεόμενο όγκο και την εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης, καθώς και η διατήρηση του πνεύμονα ανοικτού με την εφαρμογή κατάλληλου PEEP (Open Lung Concept: open up the lung and keep it open).

Αναπνεόμενος όγκος (V_T)

Στη βάση της στρατηγικής του προστατευτικού μηχανικού αερισμού, από την ARDS Network ως κατάλληλο V_T προτείνεται η τιμή των 6 ml/kg ιδανικού βάρους σώματος (IBΣ) με στό-

χο $P_{plat} \leq 30$ cm H₂O, με τάση αυτή να διατηρείται όσο το δυνατό χαμηλότερη²⁵. Έτσι, ένας στόχος $P_{plat} < 28$ cm H₂O μοιάζει πιο ελκυστικός, αφού μειώνει την κυψελδική υπερδιάταση και καθιστά απίθανο να ξεπεραστούν τα όρια του πνευμονικού strain. Το χαμηλό V_T , ως γνωστόν, προτείνεται, διότι συγκρινόμενο με τα 12 ml/kg IBΣ μείωσε τη θνητότητα περίπου κατά 9% (31 vs 39,8%, $p = 0.007$), καθώς και τις ημέρες μηχανικού αερισμού (12 ± 11 vs 10 ± 11 , $p = 0.007$)²⁵. Αυτό κατέδειξε και μεταγενέστερη μετα-ανάλυση, σημειώνοντας, επιπλέον, ότι η μείωση της θνητότητας ήταν ανεξάρτητη του επιπέδου της εφαρμοζόμενης PEEP (υψηλής ή χαμηλής)³¹. Επίσης, και η πρόσφατη Cochrane ανάλυση³² έδειξε ότι η στρατηγική προστατευτικού μηχανικού αερισμού στο ARDS μείωσε σημαντικά τη θνητότητα την ημέρα 28 και στο τέλος της νοσηλείας, με άγνωστες όμως τις επιπτώσεις στη μακροπρόθεσμη θνητότητα. Ωστόσο, οι Bellani και συν. σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη⁸ κατέληξαν ότι αφενός μεν το ARDS υποδιαγιγνώσκεται, αφετέρου δε ότι ο αερισμός χαμηλού V_T δεν χρησιμοποιείται επαρκώς από τους κλινικούς γιατρούς, αφού λιγότερο από τα δύο τρίτα των ασθενών με ARDS έλαβαν $V_T \leq 8$ mL/kg IBΣ. Η σημασία της εφαρμογής προστατευτικού αερισμού ενισχύεται και από τα ευρήματα των Needham και συν.³³, τα οποία κατέδειξαν ότι αύξηση του αρχικού ή μεταγενέστερου V_T ακόμη και κατά 1 ml/kg IBΣ σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο

θνητότητας στη ΜΕΘ κατά 23% ($P=0.008$) και 15% ($P=0.019$), αντίστοιχα. Επομένως, η έγκαιρη συμμόρφωση με τη χρήση χαμηλών V_T , ιδιαίτερα κατά την έναρξη του ARDS, αποκτά ακόμα μεγαλύτερη σημασία, αφού συνδέεται με βελτίωση της επιβίωσης.

Ωστόσο, το ερώτημα που απασχολεί τη βιβλιογραφία είναι κατά πόσο οι «προστατευτικές» τιμές $V_T = 6$ ml/kg IBΣ και $P_{plat} \leq 30$ cm H₂O ταιριάζουν σε όλους τους ασθενείς με ARDS, τη στιγμή που μπορεί να υπάρχουν ασθενείς με διαφορετικά μεγέθη “baby lung” ή/και διαφορετική ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος. Ο ίδιος V_T ανά kg IBΣ μπορεί να οδηγήσει σε εντελώς διαφορετικό strain, ανάλογα με το μέγεθος του “baby lung”. Για παράδειγμα, ένας ασθενής 70 kg με ARDS μπορεί να έχει, ανάλογα με τη βαρύτητα της πνευμονικής βλάβης, έναν υπολειπόμενο “baby lung” ίσο με 60%, 40% ή 20% του φυσιολογικού μεγέθους του πνεύμονά του. Αν σε αυτόν τον ασθενή χορηγηθεί $V_T = 10$ ml/kg IBΣ, ο πραγματικός χορηγούμενος V_T θα δημιουργούσε ένα κυψελιδικό strain, ισοδύναμο με την εφαρμογή αντίστοιχα V_T ίσου με 17, 25 και 50 ml/kg IBΣ στο φυσιολογικό πνεύμονα. Εξάλλου, οι Amato και συν. σε πρόσφατη αναδρομική στατιστική ανάλυση δεδομένων από 3562 ασθενείς με ARDS³⁴ ανέδειξαν ότι μειώσεις στην οδηγό πίεση (driving pressure, ΔP), η οποία ισούται με τη διαφορά μεταξύ P_{plat} και PEEP, σχετίζονταν με αυξημένη επιβίωση και όχι μεμονωμένες αλλαγές σε

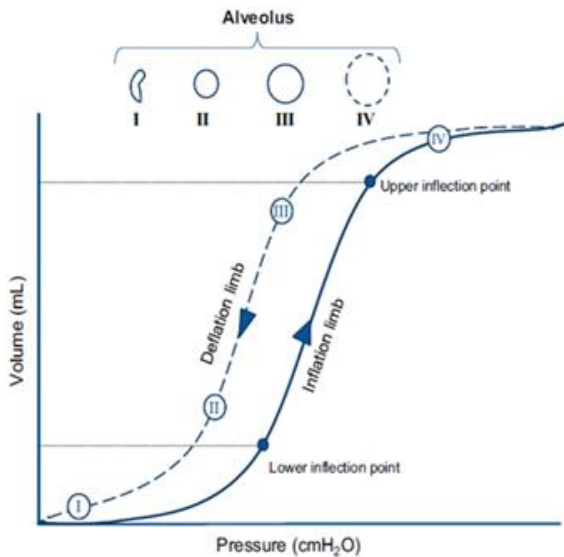
V_T ή PEEP. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Bellani και συν.⁸, όπου ασθενείς με $\Delta P \geq 14$ cm H₂O την 1^η ημέρα του ARDS είχαν χειρότερη έκβαση. Έτσι, σήμερα, τιμή $V_T = 6$ ml/kg θεωρείται φτωχό υποκατάστατο του strain και τιμή $P_{plat} \leq 30$ cm H₂O φτωχό υποκατάστατο του stress²⁸. Γι’ αυτό, είναι προτιμότερο οι τιμές V_T και P_{plat} να προσαρμόζονται στο μέγεθος του “baby lung” και όχι στο ιδανικό βάρος σώματος³⁵ και να διατηρείται μια ΔP όσο το δυνατό χαμηλότερη. Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή υψηλότερης PEEP, στοχεύοντας ταυτόχρονα σε μια χαμηλότερη P_{plat} .

Χειρισμός επιστράτευσης

Ο χειρισμός επιστράτευσης (Recruitment Maneuver, RM) αποτελεί μια δυναμική, παροδική αύξηση της διαπνευμονικής πίεσης, που στοχεύει στην επαναδιάνοιξη μη αεριζόμενων ή φτωχά αεριζόμενων κυψελίδων. Παρατηρώντας τη στατική καμπύλη πίεσης – όγκου του αναπνευστικού συστήματος (Σχ. 1) κατά το χειρισμό επιστράτευσης, διαπιστώνουμε ότι, κατά την εισπνοή, η διαπνευμονική πίεση υπερβαίνει το άνω σημείο καμπής (Upper Inflection Point, UIP) και ο πνεύμονας υπερδιατείνεται. Κατά την εκπνοή, για την ίδια πίεση, ο πνευμονικός όγκος είναι μεγαλύτερος, ενώ οι κυψελίδες παραμένουν ανοικτές με την εφαρμογή PEEP πάνω από το κάτω σημείο καμπής (Lower Inflection Point, LIP). Ο χειρισμός επιστράτευσης είναι μια απλή, χαμηλού κόστους, εφικτή

παρέμβαση παρά την κλίνη του ασθενούς, ενώ παραμένει υπό συζήτηση η βέλτιστη μέθοδος.

Σχήμα 1. Καμπύλη P – V αναπνευστικού συστήματος³⁷



Οι RM πραγματοποιούνται είτε σε ύπτια είτε σε πρηνή θέση, με την τελευταία να προσδίδει πρόσθετο όφελος στην οξυγόνωση και στην ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος. Στην κλινική πράξη εφαρμόζονται κυρίως χειρισμοί βασισμένοι στην πίεση αεραγωγών, με τη μορφή είτε της παρατεταμένης διάτασης (sustained inflation RM) είτε της σταδιακής διάτασης (stepwise RM)^{36,37}. Στην πρώτη, εφαρμόζεται συνεχής θετική πίεση αεραγωγών 40 cmH₂O για 40 δευτερόλεπτα³⁷. Στη δεύτερη, εφαρμόζεται σταδιακή αύξηση της εισπνευστικής πίεσης και του PEEP, διατηρώντας συνεχώς σταθερή ΔΡ (περί τα 15 cm H₂O), έτσι ώστε μετά το πέρας του RM να επιτευχθεί peak pressure (P_{peak}) 50 cm H₂O και PEEP 35 cm

H₂O. Κατόπιν, μειώνονται σταδιακά οι πιέσεις και πραγματοποιείται ένας νέος RM μετά τον καθορισμό της ιδανικής PEEP (δηλ. της PEEP που σχετίζεται με την καλύτερη ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος ή την καλύτερη οξυγόνωση). Μετά τη νέα επιστράτευση, η PEEP ορίζεται 2 cm H₂O πάνω από το ιδανικό επίπεδο³⁷. Σε σύγκριση με την παρατεταμένη διάταση, η σταδιακή αύξηση των πιέσεων οδηγεί σε μικρότερη αιμοδυναμική επιβάρυνση και λιγότερα μικροσκοπικά και βιοχημικά σημεία πνευμονικής βλάβης³⁸. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το βέλτιστο επίπεδο συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών, τη βέλτιστη συχνότητα ή τη διάρκεια των χειρισμών.

Άλλοι τύποι χειρισμών επιστράτευσης είναι εκείνοι οι οποίοι βασίζονται σε μοντέλα μηχανικού αερισμού (Airway Pressure Release Ventilation - APRV, High Frequency Oscillatory Ventilation - HFOV) ή στη βελτιστοποίηση της ενδοτικότητας του θωρακικού τοιχώματος³⁶. Η τελευταία επιτυγχάνεται με ποικίλες μεθόδους, όπως η διατήρηση αυτόματης αναπνοής, ενέχοντας όμως τον κίνδυνο «αποστράτευσης» (derecruitment), η αποσυμπίεση της κοιλιάς, η παροχέτευση υπεζωκοτικής συλλογής, η χαλάρωση των θωρακικών και κοιλιακών μυών και η διακοπή της εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας. Επίσης, RM θεωρείται και η πρηνή θέση, που δρα περιοχικά, αυξάνοντας τη διαπνευμονική πίεση στις ραχιαίες περιοχές και μετα-

τοπίζοντας το βάρος της καρδιάς από τον πνεύμονα στο πρόσθιο τοίχωμα του θώρακα³⁹.

Οι RM δεν είναι πάντα αποτελεσματικοί, αφού μπορεί να λαμβάνει χώρα το λεγόμενο ανατομικό recruitment⁴⁰. Σε αυτό η επαναδιάνοιξη των κυψελίδων δε συνοδεύεται από επαναιμάτωση λόγω υπερδιάτασης και συμπίεσης των αγγείων, με αποτέλεσμα ο δείκτης οξυγόνωσης να παραμένει αμετάβλητος. Αντίθετα, αποτελεσματικός θεωρείται ο RM στο λειτουργικό recruitment, όπου η επαναδιάνοιξη των κυψελίδων συνοδεύεται από επαναιμάτωση και αυξάνεται ο δείκτης οξυγόνωσης και η ενδοτικότητα του πνεύμονα. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι στους ασθενείς με ARDS η απάντηση στους RM δεν είναι ομοιογενής. Συγκεκριμένα, στο όψιμο ARDS (> 5 ημέρες), όπου επικρατεί η ανάπτυξη των ινοβλαστών και η ίνωση, επηρεάζεται αρνητικά η ανταπόκριση στους RM⁴¹. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με φτωχότερη απάντηση στους RM περιλαμβάνουν την εστιακή μορφολογία, τις υψηλότερες τιμές PaO₂/FiO₂, τα χαμηλότερα επίπεδα νεκρού χώρου και την υψηλότερη ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος^{42,43}.

Πέρα από τις ευεργετικές επιδράσεις των RM στην οξυγόνωση, εκφράζονται ανησυχίες σχετικά με τις επιπλοκές τους, ιδιαίτερα στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς⁴⁴. Η αυξημένη ενδοθωρακική πίεση, συνεπεία του RM, προκαλεί παροδική αύξηση στην πίεση του δεξιού κόλπου, με αποτέλεσμα μείωση της φλεβι-

κής επαναφοράς και κατά συνέπεια μείωση της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης. Για το λόγο αυτό, ο RM θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια και υποογκαιμία, οπότε η βελτιστοποίηση του καρδιακού προφορτίου, πριν την εφαρμογή του, ενδέχεται να βοηθήσει στην ανοχή της διαδικασίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αιμοδυναμικές επιπτώσεις του RM επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τη μέθοδο του recruitment, το εφαρμοζόμενο επίπεδο της κυψελιδικής πίεσης, τη μηχανική του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος και, προφανώς, από τις ιδιότητες του υποκείμενου καρδιαγγειακού συστήματος⁴⁴. Επιπλέον, οι Lim και συν. συμπέραναν ότι το επίπεδο της PEEP που εφαρμόζεται μετά τον RM, παρά ο RM από μόνος του, καθορίζει τις χρόνιες επιπτώσεις του στην καρδιακή παροχή⁴⁵. Από την άλλη, οι Grasso και συν. κατέληξαν ότι μείωση στην καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση είναι πιο πιθανό να προκληθεί στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στον RM (non-responders) απ' ό,τι σε εκείνους που ανταποκρίνονται (responders)⁴¹. Σε κάθε περίπτωση, ως αποτέλεσμα της καρδιοπνευμονικής αλληλεξάρτησης, η παρακολούθηση της επίδρασης των RM παρά την κλίνη του ασθενούς δεν θα πρέπει να γίνεται χωρίς ταυτόχρονη αιμοδυναμική παρακολούθηση.

Όσον αφορά τα οφέλη των RM, η Cochrane ανάλυση έδειξε ότι δεν επηρεάζουν τη θνητότη-

τα, τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ή την επίπτωση του βαροτραύματος, παρά το γεγονός ότι βελτιώνουν τη μερική πίεση οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (PaO_2)⁴⁶. Αντίθετα, σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση (10 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, Randomized Controlled Trials - RCT, 1594 ασθενείς) βρέθηκε ότι οι RM σχετίζονται με χαμηλότερη θνητότητα ($\approx 6\%$) σε ασθενείς με ARDS, χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών⁴⁷. Ωστόσο, παρά την πληθώρα των κλινικών μελετών η αποτελεσματικότητα του recruitment παραμένει αμφιλεγόμενη. Ένας απλός λόγος είναι ότι οι κλινικοί γιατροί δεν διαθέτουν μεθόδους παρά την κλίνη του ασθενούς για την ποσοτικοποίηση του κυψελιδικού recruitment και τις επιπτώσεις του στο VILI. Ως εκ τούτου, οι αποφάσεις βασίζονται σε υποκατάστατα, όπως η αρτηριακή οξυγόνωση, η Pplat ή η οδηγός πίεση. Η τομογραφία ηλεκτρικής αντίστασης (Electrical Impedance Tomography, EIT), το υπερηχογράφημα πνεύμονα και ο δείκτης stress (Stress Index – SI) έχουν προταθεί για την παρακολούθηση του κυψελιδικού recruitment, αλλά χρησιμοποιούνται σπάνια στην κλινική πράξη⁴⁸.

Θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP)

Η εφαρμογή μιας τιμής PEEP, επαρκούς για να κρατήσει τον πνεύμονα ανοιχτό σε όλο τον αναπνευστικό κύκλο, είναι μια από τις κύριες

ρυθμίσεις της στρατηγικής του προστατευτικού μηχανικού αερισμού στο ARDS. Η ιδανική (optimal) PEEP είναι αυτή που αποφεύγει το recruitment – derecruitment, παρέχοντας την καλύτερη ενδοτικότητα, τη βέλτιστη οξυγόνωση και το χαμηλότερο νεκρό χώρο, χωρίς να προκαλεί υπερδιάταση ή να επηρεάζει την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς. Διάφορες προσεγγίσεις έχουν προταθεί κατά τη διάρκεια των ετών για την ανεύρεση της ιδανικής PEEP. Ωστόσο, η ιδανική PEEP αποτελεί έναν ευσεβή πόθο και ουσιαστικά δεν υπάρχει.

Στην κλινική πράξη η επιλογή της ιδανικής PEEP γίνεται με στόχο είτε τη βελτίωση της οξυγόνωσης είτε την προστασία του πνεύμονα. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος για τη ρύθμιση του PEEP με στόχο την οξυγόνωση (PaO_2 55-80 mmHg ή SpO_2 88-95%), είναι αυτή που θεσπίστηκε από την ARDS Network²⁵ και τη μελέτη LOVs⁴⁹ και περιλαμβάνει τους πίνακες συνδυασμού PEEP και FiO_2 (Πίν. 2). Επιπλέον, αποτελεί τη μόνη μέθοδο που συνδυάζει το επίπεδο της PEEP και της ανταπόκρισης στην επιστράτευση, δηλ. παρέχει χαμηλότερη PEEP στους ασθενείς που απαντούν λιγότερο και υψηλότερη PEEP σε αυτούς που απαντούν περισσότερο. Αξίζει να σημειωθεί ότι επιστρατεύσιμες περιοχές του πνεύμονα με την εφαρμογή PEEP θεωρούνται αυτές που έχουν συμπίεση (collapsed) πλήρως ή μερικώς. Αντίθετα, μη επιστρατεύσιμες θεωρούνται οι γεμάτες με υγρό ή οι φυσιολογικές, με αποτέλεσμα η εφαρμογή

PEEP να οδηγεί σε υπερδιάταση και επιδείνωση της ανταλλαγής αερίων.

Πίνακας 2. Πίνακες PEEP - FiO₂ (ARDS Network)²⁵

A: Χαμηλότερη PEEP/υψηλότερο FiO₂
 B: Υψηλότερη PEEP/χαμηλότερο FiO₂

A		B	
FiO ₂	PEEP	FiO ₂	PEEP
0.3	5	0.3	5
0.4	5	0.3	8
0.4	8	0.3	10
0.5	8	0.3	12
0.5	10	0.3	14
0.6	10	0.4	14
0.7	10	0.4	16
0.7	12	0.5	16
0.7	14	0.5	18
0.8	14	0.5-0.8	20
0.9	14	0.8	22
0.9	16	0.9	22
0.9	18	1.0	22
1.0	18-24	1.0	24

Άλλος τρόπος επιλογής της ιδανικής PEEP είναι αυτός που βασίζεται στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος με τη χρήση της καμπύλης πίεσης – όγκου (P-V) με στόχο την προστασία του πνεύμονα⁵⁰. Χρησιμοποιώντας το εισπνευστικό σκέλος της καμπύλης P-V, η βέλτιστη PEEP ρυθμίζεται λίγο πάνω από το

LIP. Ωστόσο, η επιλογή PEEP με αυτό τον τρόπο είναι εννοιολογικά λάθος, γιατί η εισπνευστική πίεση αντικατοπτρίζει την πίεση διάνοιξης (opening pressure), ενώ η PEEP σχετίζεται με την πίεση σύγκλεισης (closing pressure) του πνεύμονα. Χρησιμοποιώντας το εκπνευστικό σκέλος της καμπύλης, ο προσδιορισμός της βέλτιστης PEEP γίνεται μετά από stepwise RM με τη σταδιακή της μείωση, παρακολουθώντας ταυτόχρονα τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο μέσω του παλμικού οξυμέτρου (SpO₂) ή την ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος⁵¹. Η επιλογή PEEP κατά μήκος του εκπνευστικού σκέλους έχει περισσότερο νόημα, αλλά η χρήση των μεταβολών οξυγόνωσης ή ενδοτικότητας ως δείκτη επαρκούς PEEP αμφισβητείται για δύο λόγους. Πρώτον, διότι οι αλλαγές στην ενδοθωρακική πίεση σχετίζονται με αλλαγές στην αιμοδυναμική κατάσταση, η οποία μπορεί να επηρεάσει τις μεταβολές οξυγόνωσης. Δεύτερον, διότι η ενδοτικότητα, σύμφωνα με το σιγμοειδές σχήμα της καμπύλης P-V, κατά την εκπνοή πρώτα αυξάνει, μετά παραμένει σταθερή και έπειτα μειώνεται ξανά, ανεξάρτητα από την ικανότητα επιστράτευσης. Τέλος, η επιλογή της ιδανικής PEEP μπορεί να βασίζεται στη μηχανική του πνεύμονα, χρησιμοποιώντας είτε τη διαπνευμονική πίεση είτε την αξονική τομογραφία θώρακα, με δύσκολη όμως εφαρμογή στην κλινική πράξη⁵⁰. Πάντως, σήμερα η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι από όλες τις με-

λέτες που έχουν γίνει για τον καλύτερο τρόπο προσδιορισμού της ιδανικής PEEP, το μόνο τεκμηριωμένο (evidence-based) πρωτόκολλο είναι αυτό που προτείνεται από την ARDS Network²⁵, δηλ. οι πίνακες PEEP/FiO₂ (Πίν. 2). Σχετικά με την έκβαση, δεν έχει βρεθεί ουσιαστική διαφορά σε μελέτες που συνέκριναν τη χαμηλότερη με την υψηλότερη PEEP^{49,52-55}. Οι Briel και συν. σε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση⁵⁶, που αφορούσε 2299 ασθενείς με ARDS, έδειξαν ότι η θεραπεία με υψηλότερα επίπεδα PEEP (12-15 cmH₂O) συγκρινόμενη με χαμηλότερα (8-9 cmH₂O) συσχετίστηκε με παρόμοια ενδονοσοκομειακή θνητότητα (32.9 vs 35.2% αντίστοιχα, p = 0.25). Ωστόσο, μόνο η υποομάδα των ασθενών με ARDS με PaO₂/FiO₂ < 200 είχε όφελος στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα, όταν χρησιμοποιούνταν υψηλότερα επίπεδα PEEP σε σύγκριση με χαμηλότερα (34.1 vs 39.1% αντίστοιχα, p = 0.049). Το όφελος στην επιβίωση στη συγκεκριμένη υποομάδα επιβεβαίωσε και μεταγενέστερη Cochrane ανάλυση⁵⁷, που αφορούσε 2565 ασθενείς με ARDS. Επίσης, στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση, παρά την ετερογένεια των μελετών, βελτίωση παρατηρήθηκε και στην οξυγόνωση (μέση διαφορά PaO₂/FiO₂ 41 mmHg), στην ομάδα της υψηλής PEEP, χωρίς όμως βελτίωση στον αριθμό των ημερών εκτός αναπνευστήρα. Δευτερογενής ανάλυση δε των μελετών LOVS και ExPress⁵⁸ έδειξε μειωμένη θνητότητα στους α-

σθενείς που απαντούσαν στην εφαρμογή PEEP (PEEP-responsive) με αύξηση του PaO₂/FiO₂ > 25 mmHg μέσα στις δυο πρώτες ώρες εφαρμογής του, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν απαντούσαν (31 vs 54%, adjustedOR 0.36, 95% CI 0.23–0.58). Το όφελος αυτό στη θνητότητα ήταν ακόμη μεγαλύτερο στους ασθενείς με σοβαρό ARDS (PaO₂/FiO₂ ≤ 150 mmHg) (P = 0.02).

Τελευταία, οι Gattinoni και συν.⁵⁰ προτείνουν ως καλύτερη προσέγγιση για την επιλογή της βέλτιστης PEEP τη συσχέτισή της με τη βαρύτητα του ARDS, βάσει του ορισμού του Βερολίνου. Έτσι, συνιστάται η χρήση PEEP 5-10 cmH₂O σε ασθενείς με ήπιο ARDS, 10–15 cmH₂O σε ασθενείς με μέτριο ARDS και 15–20 cmH₂O σε ασθενείς με σοβαρό ARDS, δίνοντας προσοχή στην ελαστικότητα του θωρακικού τοιχώματος και την αιμοδυναμική επιβάρυνση⁵⁹. Με αυτή την προσέγγιση πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται η καλύτερη αντιστοιχία μεταξύ οξυγόνωσης, αιμοδυναμικής κατάστασης και διάνοιξης - σύγκλεισης των κυψελίδων κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.

Οξυγόνωση

Σύμφωνα με τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα, στους ασθενείς με ARDS το ακριβές όριο υποξαιμίας δεν έχει ακόμη καθοριστεί λόγω της ετερογένειας, τόσο μεταξύ των οργάνων, όσο και μεταξύ των ασθενών. Αυτό έχει ως α-

ποτέλεσμα να ποικίλει το "κρίσιμο" επίπεδο υποξίας, στο οποίο εμφανίζεται βλάβη. Στην καθημερινή κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται ευρέως παράμετροι, όπως η μερική πίεση οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (PaO_2), ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο του αρτηριακού (SaO_2) και του φλεβικού αίματος (SvO_2) και τα γαλακτικά, αποτελούν όμως ανακριβή υποκατάστατα για την υποξία. Ωστόσο, σήμερα δεν υπάρχει εξατομικευμένη, ειδική για κάθε όργανο προσέγγιση για την παρακολούθηση της υποξαιμίας. Επομένως, ως στόχος συνιστάται μια συντηρητική αρτηριακή οξυγόνωση ($PaO_2 = 65-75$ mmHg, $SaO_2 = 90-95\%$), που θα πρέπει να συνδυάζεται με μια γενική στρατηγική «πρόληψης ανεπάρκειας οργάνων»⁴⁸.

Μοντέλο αερισμού

Σχετικά με την επιλογή του μοντέλου αερισμού σε ασθενείς με ARDS, δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά μεταξύ ελεγχόμενου όγκου (Volume Control, VC) και ελεγχόμενης πίεσης (Pressure Control, PC) σε ό,τι αφορά τις φυσιολογικές παραμέτρους ή την έκβαση. Σύμφωνα με την ARDS Network, φαίνεται ότι μεγαλύτερη σημασία έχουν οι ρυθμίσεις, παρά το μοντέλο αερισμού²⁵. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξαν οι Rittayamai και συν. σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 34 μελετών⁶⁰. Οι μελετητές δεν βρήκαν καμία διαφορά μεταξύ VC και PC στην ενδοτικότητα

του αναπνευστικού συστήματος και την οξυγόνωση, τις αιμοδυναμικές παραμέτρους (μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή παροχή) και την κλινική έκβαση (θνητότητα στη ΜΕΘ, διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ημέρες μηχανικού αερισμού). Επίσης, η Cochrane ανάλυση⁶¹ συμφωνεί ότι τα διαθέσιμα δεδομένα από RCT είναι ανεπαρκή για να επιβεβαιώσουν ή να διαψεύσουν, αν ο αερισμός με PC ή με VC προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα στα άτομα με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω οξείας πνευμονικής βλάβης (Acute Lung Injury, ALI) ή ARDS. Επιπλέον, τονίζει ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ατόμων, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Ο υψίσυχνος ταλαντευτικός αερισμός (High Frequency Oscillatory Ventilation, HFOV) παράγει πολύ μικρούς αναπνεόμενους όγκους, με στόχο την πρόληψη του ογκοτραύματος, με σταθερή (σχετικά υψηλή) μέση πίεση αεραγωγών. Χρησιμοποιείται ως ρουτίνα στα νεογνά με σοβαρό ARDS⁶². Ωστόσο, η χρήση του στους ενήλικες με ARDS στις δύο μελέτες αναφοράς (OSCILLATE trial, OSCAR study)^{63,64} δεν έδειξε καμία βελτίωση στη θνητότητα, με την πρώτη⁶³ να δείχνει και αύξηση στην ενδοσοκομειακή θνητότητα (47% vs 35%, $p = 0.004$). Ο αερισμός με απελευθέρωση της πίεσης των αεραγωγών (Airway Pressure Release Ventilation, APRV) παρέχει δυνητική επιστράτευση μέσω της αυξημένης

πίεσης αεραγωγών και επιτρέπει την αυτόματη αναπνοή, με κάποια πιθανά οφέλη (μειωμένη καταστολή, μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας). Ωστόσο, όπως και στον HFOV, η χρήση του δεν έδειξε καμία βελτίωση στην έκβαση^{65,66}

Αναπνευστική συχνότητα –Σχέση εισπνοής/εκπνοής

Η αναπνευστική συχνότητα δεν έχει μελετηθεί ως ανεξάρτητη μεταβλητή στην εμφάνιση του VILI ή την έκβαση στο ARDS. Η πνευμονική βλάβη μπορεί να σχετίζεται με τη συχνότητα της επαναλαμβανόμενης σύμπτωσης και έκπτυξης⁶⁷. Ωστόσο, μεγαλύτερη σημασία φαίνεται να έχει το μέγεθος της πίεσης παρά η συχνότητα εφαρμογής της^{68,69}. Η ARDS Network²⁵ προτείνει ως μέγιστη αναπνευστική συχνότητα τις 35 αναπνοές ανά λεπτό, με στόχο pH 7,30 ως 7,45. Έτσι, μια αυξημένη τιμή pCO₂ θεωρείται αποδεκτή με σκοπό τον περιορισμό του VILI. Η στρατηγική αυτή αερισμού με χαμηλό εισπνευστικό όγκο και εισπνευστική πίεση ονομάζεται επιτρεπτή υπερκαπνία (permissive hypercapnia). Ωστόσο, καμία RCT δεν έχει αποδείξει ότι η επιτρεπτή υπερκαπνία σχετίζεται με βελτιωμένη κλινική έκβαση σε ενήλικες, με την παρουσία μόνο δεδομένων παρατήρησης⁷⁰. Στην εφαρμογή της θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις της υπερκαπνίας (Πίν. 3).

Πίνακας 3. Αντενδείξεις επιτρεπτής υπερκαπνίας

- Εγκεφαλική νόσος (χωροκατακτητικές βλάβες, τραύμα, εγκεφαλικό οίδημα)
- Επιληπτικές κρίσεις
- Καρδιαγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες ή πνευμονική υπέρταση με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας)
- Ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς
- Υποογκαιμία
- Αιμορραγία γαστρεντερικού

Όσον αφορά τη σχέση εισπνοής/εκπνοής (I:E), θα πρέπει να αποφεύγονται οι ακραίοι χειρισμοί. Η ARDS Network²⁵ συνιστά η διάρκεια της εισπνοής να είναι μικρότερη ή ίση της διάρκειας της εκπνοής. Στο παρελθόν υποστηρίχτηκε η αναστροφή της σχέσης I:E (inverse ratio ventilation) για τη βελτίωση της οξυγόνωσης, δεδομένου ότι προκαλεί βελτιωμένο αερισμό των μονάδων με μεγάλες σταθερές χρόνου και επιστράτευση κυψελίδων, συνεπεία της αυξημένης μέσης πίεσης αεραγωγών⁷¹. Ωστόσο, η εφαρμογή μιας υψηλής σχέσης I:E σε υποξαιμικούς ασθενείς με ARDS σχετίζεται και με αρνητικές επιδράσεις, όπως η αύξηση της ενδογενούς PEEP και η μείωση της καρδιακής παροχής. Έτσι, στη βιβλιογραφία τα αποτελέσματα, που αφορούν στην επίδραση διαφορετικών σχέσεων I:E είναι αντικρουόμενα^{48,72}, οπότε θεωρείται καταλληλότερη μια σχέση I:E 0,5 ως 1,5²⁸.

Πρηνής θέση

Σημαντική θέση στη θεραπεία του ARDS κατέχει και η πρηνής θέση. Μαζί με την εφαρμογή κατάλληλου PEEP αυξάνει την ομοιογένεια του πνεύμονα, εξουδετερώνοντας τις δυνάμεις βαρύτητας με το καλύτερο «ταίριασμα» πνεύμονα – θωρακικού τοιχώματος. Με τον τρόπο αυτό βελτιώνει την οξυγόνωση, βελτιστοποιώντας την επιστράτευση του πνεύμονα και την αντιστοιχία αερισμού-αιμάτωσης και παράλληλα βοηθά στην προστασία από το VILI με την καλύτερη κατανομή του stress και του strain⁷³. Επιπρόσθετα, η πρηνής θέση άρει τη μηχανική πίεση που ασκεί η καρδιά στον υποκείμενο πνεύμονα, βελτιώνοντας συγχρόνως και τη λεμφική παροχέτευση⁷⁴. Σε σχέση με την επιβίωση, οι Guerin και συν. στη μελέτη Proseva⁷⁵, που αφορούσε 466 ασθενείς με σοβαρό ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$), έδειξαν σημαντική βελτίωση στη θνητότητα 28 και 90 ημερών στην ομάδα που εφαρμόστηκε η πρηνής θέση, σε σύγκριση με την ύπτια (16.0% vs 32.8% και 23.6% vs 41.0% αντίστοιχα, $p < 0.001$). Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση 11 RCT, που περιελάμβανε 2341 ασθενείς⁷⁶, επιβεβαίωσε ότι ο μηχανικός αερισμός στην πρηνή θέση μείωσε σημαντικά τη θνητότητα μεταξύ των ασθενών με ARDS, που έλαβαν προστατευτικό μηχανικό αερισμό. Αυτή η τεχνική ήταν ευεργετική, όταν χρησιμοποιούνταν στους ασθε-

νείς με μέτριο ως σοβαρό ARDS για παρατεταμένες περιόδους ≥ 16 ώρες κάθε μέρα. Σε μεταγενέστερη Cochrane ανάλυση 9 RCT με 2165 ασθενείς⁷⁷ δε βρέθηκε καμία πειστική απόδειξη οφέλους ή ζημίας από την καθολική εφαρμογή πρηνούς θέσης σε μηχανικά αεριζόμενους ενήλικες με υποξαιμία στη ΜΕΘ. Παρ'όλα αυτά, στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα θνητότητας φάνηκε ότι είχαν οι ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία, στους οποίους η πρηνής θέση εφαρμόστηκε έγκαιρα (εντός των πρώτων 48 ωρών) και παρατεταμένα (≥ 16 ώρες). Συνεπώς, η πρηνής θέση θα πρέπει να εφαρμόζεται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό ARDS⁴⁸. Η πιθανά μοναδική απόλυτη αντένδειξη πρηνούς θέσης είναι το ασταθές κάταγμα της σπονδυλικής στήλης. Όλες οι άλλες αντενδείξεις (Πίν. 4) είναι σχετικές και η σχέση οφέλους-κινδύνου θα πρέπει να ευνοεί την πρηνή θέση, αξίζοντας δε να σημειωθεί ότι η οξεία κοιλία δεν αποτελεί αντένδειξη⁴⁸. Τέλος, όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ο κίνδυνος ελκών κατάκλισης, απόφραξης του τραχειοσωλήνα και μετακίνησης θωρακοσωλήνα είναι μεγαλύτερος στην πρηνή σε σχέση με την ύπτια θέση⁷⁶.

Αερισμός με υγρό

Ο αερισμός με υγρό (Liquid Ventilation) αποτελεί μια τεχνική μηχανικού αερισμού, που βασίζεται στην ικανότητα μεταφοράς O_2 και CO_2 από οργανικά υγρά (υπερφθοράνθρακες),

με σκοπό τη βελτίωση της ανταλλαγής αερίων. Περιλαμβάνει τον μερικό (χρήση παραδοσιακού αναπνευστήρα) και τον ολικό (χρήση εξωσωματικής μεμβράνης ανταλλαγής αερίων) αερισμό. Δεν υποστηρίζεται η χρήση του στους ενήλικες με ALI ή ARDS, δεδομένου ότι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών⁷⁸.

Πίνακας 4. Αντενδείξεις πρηνούς θέσης

- Εγκεφαλικό οίδημα, ενδοκράνια υπέρταση
- Κάταγμα σπονδυλικής στήλης, πύελου ή μηριαίου οστού
- Σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια
- Μαζική αιμόπτυση που απαιτεί άμεση χειρουργική επέμβαση
- Χειρουργική επέμβαση στην τραχεία ή στερνοτομή τις τελευταίες 15 ημέρες, εκτός αν πρόκειται για εξασφάλιση αεραγωγού
- Σοβαρό τραύμα ή χειρουργείο στο πρόσωπο τις τελευταίες 15 ημέρες
- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση που αντιμετωπίζεται για λιγότερο από 2 ημέρες
- Καρδιακός βηματοδότης που εισήχθη τις τελευταίες 2 ημέρες
- Εγκυμοσύνη
- Πρόσθιος θωρακοσωλήνας με διαφυγές αέρα

Νευρομυικός αποκλεισμός

Στη στρατηγική του προστατευτικού μηχανικού αερισμού σημαντική θέση φαίνεται να κατέχουν και οι νευρομυικοί αποκλειστές, με τη θετική τους επίδραση, τόσο στη μηχανική του

πνεύμονα, όσο και στη φλεγμονώδη διαδικασία. Συγκεκριμένα, πετυχαίνουν καλύτερο συγχρονισμό μεταξύ ασθενούς και αναπνευστήρα, με αποτέλεσμα βελτίωση της ενδοτικότητας του θωρακικού τοιχώματος, περισσότερο ομοιογενή επιστράτευση του πνεύμονα, βελτίωση της ανταλλαγής αερίων και της συστηματικής οξυγόνωσης. Συγχρόνως, ο καλύτερος έλεγχος των εισπνευστικών και εκπνευστικών όγκων και πιέσεων οδηγεί σε μείωση του ογκοτραύματος και ατελεκτραύματος, αντίστοιχα, με αποτέλεσμα μείωση της πνευμονικής και συστηματικής φλεγμονής^{79,80}. Οι Parraizian και συν. στη μελέτη Acurasys⁸¹, που συμπεριέλαβε 340 ασθενείς, έδειξαν ότι σε ασθενείς με σοβαρό ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 120$ mmHg), η πρόιμη (εντός των πρώτων 48 ωρών) συνεχής χορήγηση cis-ατρακούριου, σε σύγκριση με placebo, βελτίωσε την επιβίωση 90 ημερών και μείωσε τις ημέρες μηχανικού αερισμού. Οι μη αποπολωτικοί νευρομυικοί αποκλειστές δεν φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μυοπάθεια της MEΘ, αν δεν συγχορηγούνται κορτικοστεροειδή ή δεν συνυπάρχει υπεργλυκαιμία⁸². Οι Alhazzani και συν.σε πρόσφατη μετα-ανάλυση⁸³ 431 ασθενών με ARDS έδειξαν ότι η 48ωρη χορήγηση cis-ατρακούριου σχετίστηκε με χαμηλότερη νοσοκομειακή θνητότητα ($P = 0.005$) και με χαμηλότερο κίνδυνο βαροτραύματος ($P = 0.02$), αλλά δεν είχε καμία επίδραση στη διάρκεια του μηχανικού αερισμού ($P =$

0.93) ή τον κίνδυνο μυοπάθειας της ΜΕΘ (P = 0.57). Συνεπώς, η χορήγηση των νευρομυικών αποκλειστών για 48 ώρες σε ασθενείς με πρώιμο και σοβαρό ARDS φαίνεται να είναι επωφελής και καλά ανεκτή, αλλά η βέλτιστη δοσολογία τους και η στρατηγική παρακολούθησής τους χρειάζονται περαιτέρω μελέτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, ο μηχανικός αερισμός είναι ένα συμπτωματικό μέτρο για να περιορίσει την επιδείνωση της ανταλλαγής αερίων. Δεν είναι μια αιτιολογική θεραπεία για το ARDS, δεδομένου ότι δε δρα ούτε στην αιτιολογία του ούτε στην παθοφυσιολογία του. Πρόκειται για μια διαδικασία που «αγοράζει» χρόνο, μέχρι να δράσει η αιτιολογική θεραπεία και να λάβουν χώρα οι διαδικασίες φυσικής επούλωσης. Χρειάζεται, όμως, ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χρήση του μηχανικού αερισμού, αντισταθμίζοντας οφέλη και κινδύνους. Έτσι, κατά την αντιμετώπιση ασθενών με ARDS, ατομικά χαρακτηριστικά (βαρύτητα βλάβης πνεύμονα, ανταλλαγή αερίων, μηχανική πνεύμονα, ενδοκοιλιακή πίεση) θα πρέπει να αξιολογηθούν για την προσαρμογή της λιγότερο επιβλαβούς ρύθμισης του μηχανικού αερισμού, παρέχοντας το χαμηλότερο δυνατό stress και strain.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. ARDS Definition Task Force. Acute res-

piratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012;307(23):2526-33.

2. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. Intensive Care Med 2004;30(1):51-61.

3. Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. Crit Care 2008;12(1):R30.

4. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 2005;353(16):1685-93.

5. Villar J, Blanco J, Añón JM, et al. ALIEN Network. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med 2011;37 (12):1932-41.

6. Hernu R, Wallet F, Thiollière F, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. Intensive Care Med 2013;39(12):2161-70.

7. Choi WI, Shehu E, Lim SY, et al. Korean Study group on Respiratory Failure (KOSREF). Markers of poor outcome in pa-

tients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care* 2014;29(5):797-802.

8. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315:788-800.

9. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:220-7.

10. Gattinoni L, Quintel M. How ARDS should be treated. *Critical Care* 2016;20:86

11. Janz DR, Ware LB. Approach to the Patient with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med* 2014;35:685-96.

12. Khan A, Kantrow S, Taylor DE. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Hosp Med Clin* 2015;4:500-12.

13. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. *N Engl J Med* 1972;287(16):799-806.

14. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(5):556-65.

15. Kumar A, Falke KJ, Geffin B, et al: Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1970;283(26):1430-6.

16. Baeza OR, Wagner RB, Lowery BD. Pulmonary hyperinflation. A form of barotrauma during mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70(5):790-805.

17. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):294-323.

18. Gattinoni L, Pesenti A. ARDS: The non-homogeneous lung; facts and hypothesis. *Intensive Crit Care Digest* 1987;6(1):1-4.

19. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung." *Intensive Care Med* 2005;31(6):776-84.

20. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16(6):372-7.

21. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume- Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338(6): 355-61.

22. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, 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.
23. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1831-8.
24. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27(8):1492-8.
25. 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(18):1301-8.
26. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilator strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99(5):944-52.
27. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, et al. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:15s-25s.
28. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult* 2014;11:167-78.
29. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, et al. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1701-11.
30. Gattinoni L, Protti A. Ventilation in the prone position: for some but not for all? *CMAJ* 2008;178(9):1174-6.
31. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al: Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009;151(8):566-76.
32. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD003844.
33. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:177-85.
34. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute

respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747–55.

35. Gattinoni, L, Marini, JJ, Pesenti, A, et al. The ‘baby lung’ became an adult. *Intensive Care Med* 2016; 42: 663–73.

36. Keenan JC, Formenti P, Marini JJ. Lung recruitment in acute respiratory distress syndrome: what is the best strategy? *Curr Opin Crit Care* 2014;20:63–68

37. Suzumura EA, Amato MBP, Cavalcanti AB. Understanding recruitment maneuvers. *Intensive Care Med* 2016;42:908–11.

38. Silva PL, Moraes L, Santos RS, et al. Impact of pressure profile and duration of recruitment maneuvers on morphofunctional and biochemical variables in experimental lung injury. *Crit Care Med* 2011;39(5):1074-81.

39. Rival G, Patry C, Floret N, et al. Prone position and recruitment maneuver: the combined effect improves oxygenation. *Crit Care* 2011; 15:R125.

40. Santos RS, Silva PL, Pelosi P, et al. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: The safe way is the best way. *World J Crit Care Med* 2015;4(4):278–86.

41. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 2002;96:795–802.

42. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1775–86.

43. Constantin JM, Grasso S, Chanques G, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2010;38:1108–17.

44. Godet T, Constantin JM, Jaber S, et al. How to monitor a recruitment maneuver at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 2015;21(3):253-8.

45. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, et al. Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32:2378–84.

46. Hodgson C, Keating JL, Holland AE, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 15: CD006667.

47. Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, et al. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:1227–40.

48. Bein T, Grasso S, Moerer O, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med* 2016;42(5):699-711.
49. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637-45.
50. Gattinoni L, Carlesso E, Cressoni M. Selecting the 'right' positive end-expiratory pressure level. *Curr Opin Crit Care* 2015 ;21(1):50-7.
51. De Matos GF, Stanzani F, Passos RH, et al. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care* 2012; 16:R4.
52. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(4):327-36.
53. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(6):646-55.
54. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(1):54-61.
55. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilator strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34(5):1311-8.
56. Briel M, Meade M, Mercat A 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;303:865-73.
57. Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, et al. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD009098.
58. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(1):70-6.

59. Gattinoni L, Carlesso E, Brazzi L, et al. Friday night ventilation: a safety starting tool kit for mechanically ventilated patients. *Minerva Anestesiologica* 2014; 80:1046–57.
60. Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F et al. Pressure-controlled vs volume-controlled ventilation in acute respiratory failure: a physiology-based narrative and systematic review. *Chest* 2015;148:340–55.
61. Chacko B, Peter JV, Tharyan P, et al. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008807.
62. Chan KP, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest* 2007;131:1907-16.
63. Ferguson N, Cook D, Guyatt G, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(9):795-805.
64. Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:806–13.
65. Hager DN. Recent Advances in the Management of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med* 2015;36(3):481–96.
66. Facchin F, Fan E. Airway pressure release ventilation and high frequency oscillatory ventilation: potential strategies to treat severe hypoxemia and prevent ventilator-induced lung injury. *Respir Care* 2015;60:1509–21.
67. Protti A, Andreis DT, Monti M, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med* 2013;41:1046–55.
68. Conrad SA, Zhang S, Arnold TC, et al. Protective effects of low respiratory frequency in experimental ventilator-associated lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:835–40.
69. Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS. Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:357–62.
70. Kregenow D, Rubenfeld G, Hudson L, Swenson E. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1–7.
71. Mercat A, Titiriga M, Anguel N, et al. Inverse ratio ventilation (I/E = 2/1) in acute respiratory distress syndrome: a six-hour controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;155:1637–42.
72. Boehme S, Bentley AH, Hartmann EK, et al. Influence of inspiration to expiration ratio on cyclic recruitment and derecruitment of at-

lectasis in a saline lavage model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2015;43:e65–e74.

73. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, et al. Prone position in acute respiratory distress syndrome: rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(11):1286-93.

74. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1660–5.

75. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2159-68.

76. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2014;186(10):E381-90.

77. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD008095.

78. Galvin IM, Steel A, Pinto R, et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD003707.

79. Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:2749–57.

80. Hraiech S, Dizier S, Papazian L. The use of paralytics in patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2014;35:753–63.

81. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.

82. Hraiech S, Forel JM, Papazian L. The role of neuromuscular blockers in ARDS: benefits and risks. *Curr Opin Crit Care* 2012;18(5):495-502.

83. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013;17(2):R43.

Λέξεις Κλειδιά: ARDS, μηχανικός αερισμός, χειρισμός επιστράτευσης, πρηνή θέση, PEEP

©2017 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece

©2017 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

Author Disclosures:

Authors Schizodimos Th, Iasonidou Ch, Soulountsi V, Kapravelos N have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Corresponding author:

Σουλούντση Βασιλική.

Εξοχή 570 10, Thessaloniki, Greece,

E-mail: vsoulou@yahoo.gr