

Uszkodzenie płuc związane z wentylacją mechaniczną

Ventilator-associated lung injury

Katarzyna Kuchnicka¹, Dariusz Maciejewski^{1,2}

¹*Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej*

²*Katedra Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu ATH w Bielsku-Białej*

Abstract

Mechanical ventilation of disease-affected lungs, as well as being an inadequate mode of ventilation for initially healthy lungs, can cause significant changes in their structure and function.

In order to differentiate these processes, two terms are used: ventilator-associated lung injury (VALI) and ventilator-induced lung injury (VILI). In both cases, lung injury primarily results from differences in transpulmonary pressure — a consequence of an imbalance between lung stress and strain.

This paper focuses on changes in lung structure and function due to this imbalance. Moreover, in this context, barotrauma, volutrauma and atelectrauma are interpreted, and the importance of signal transduction as a process inducing local and systemic inflammatory responses (biotrauma), is determined.

None of the assessed methods of reducing VALI and VILI has been found to be entirely satisfactory, yet studies evaluating oscillatory ventilation, liquid ventilation, early ECMO, super-protective ventilation or noisy ventilation and administration of certain drugs are under way.

Low tidal volume ventilation and adequately adjusted PEEP appear to be the best preventive measures of mechanical ventilation in any setting, including the operating theatre. Furthermore, this paper highlights the advances in VILI/VALI prevention resulting from better understanding of pathophysiological phenomena.

Key words: mechanical ventilation, ventilator-associated lung injury; mechanical ventilation, lung protective ventilation

Słowa kluczowe: mechaniczna wentylacja płuc, uszkodzenie płuc związane z wentylacją mechaniczną; wentylacja mechaniczna płuc, wentylacja oszczędzająca płuca

Anestezjologia Intensywna Terapia 2013, tom XLV, nr 3, 172–179

Wentylacja mechaniczna płuc jest podstawowym narzędziem leczenia krytycznie chorych na oddziałach intensywnej terapii. Stanowi ona także istotny element strategii znieczulenia ogólnego. Zastosowanie wentylacji respiratorem, jak każdy zabieg medyczny, może powodować wystąpienie powikłań. Jednym z najistotniejszych wydaje się uszkodzenie płuc w przebiegu wentylacji i następujący po nim rozwój reakcji zapalnej, która może rozprzestrzeniać się

na odległe narządy, znacząco wpływając na końcowe wyniki leczenia [1]. Dla określenia tych niekorzystnych zjawisk występujących w organizmie podczas stosowania respiratora wprowadzono w latach 70. XX wieku termin „uszkodzenia płuc powodowanego (indukowanego) przez respirator” (VILI, *ventilator induced lung injury*). Jednak w ostatnich latach w piśmiennictwie używany jest on często równoległe z określeniem „uszkodzenie płuc związane z wentylacją

Należy cytować anglojęzyczną wersję artykułu:

Kuchnicka K, Maciejewski D: Ventilator-associated lung injury. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2013; 45: 164–170.

mechaniczną" (VALI, *ventilator-associated lung injury*). Nie są to jednak określenia tożsame, VALI odnosi się bowiem do zaostrzenia istniejącego już uszkodzenia płuc pod wpływem czynników zależnych od mechanicznej wentylacji. Stosowanie terminu VILI pozostaje nadal w użyciu w przypadku powstania uszkodzenia płuc niezajętych uprzednio procesem chorobowym lub też uszkodzenia zamierzonego w przypadku modeli eksperymentalnych płuc zwierząt laboratoryjnych [2, 3].

BAROTRAUMA I VOLUTRAUMA

Pierwszym szeroko rozpoznawanym elementem VILI była barotrauma, przed którą przestrzegał już w 1745 roku Fothergill w rozprawie naukowej o próbach wentylacji płuc w czasie resuscytacji [4]. Kliniczne i radiologiczne znamiona barotraumaty to: odma opłucnowa, odma śródpiersia, międzypłatowa obecność powietrza czy rozedma podskórna szyi, twarzy, tułowia lub moszny. Zmiany te mogą występować pojedynczo lub w różnych sekwencjach patologicznych [5–7]. Przedstawianie się powietrza poza pęcherzyki płucne może być wyrazem osłabienia tkanki łącznej płuc przez zasadniczy proces chorobowy i/lub efektem stosowania niefizjologicznych ciśnień podczas wentylacji mechanicznej [3]. Termin barotrauma był powszechnie używany w odniesieniu do VILI, jednak ostatnio uważa się, że ważniejszym od ciśnienia w drogach oddechowych czynnikiem uszkadzającym jest stopień rozdęcia (nadmiernego upowietrzenia) płuc w wyniku stosowania dużych objętości oddechowych. Wnioski te powzięto m.in. w wyniku obserwacji trębaczy, którzy dla wydobycia dźwięku z instrumentu osiągają ciśnienia w drogach oddechowych do 150 cm H₂O (14,7 kPa) bez rozwijania ostrych epizodów barotraumaty. Z drugiej jednak strony ciekawym spostrzeżeniem jest fakt występowania barotraumaty w zbliżonej częstości w obu grupach badania ARDS Net [7]. Autorzy odnotowali 10-procentową częstość występowania barotraumaty w grupie małych objętości oddechowych ($V_T = 6 \text{ mL kg}^{-1} \text{ PBW}$ [*predicted body weight*]) oraz 11% w grupie z $V_T = 12 \text{ mL kg}^{-1} \text{ PBW}$ w okresie pierwszych 28 dni obserwacji. Termin uszkodzenia objętościowego (volutrauma) został rozpowszechniony wśród klinicystów po przełomowych pracach Dreyfussa i wsp. [8], którzy poddali wentylacji z dużymi ciśnieniami zdrowe szczury z opasaną klatką piersiową i jamą brzuszną (by usztywnić tułów i ograniczyć amplitudę ruchów oddechowych). W tych warunkach V_T była umiarkowana, ciśnienia w drogach oddechowych bardzo duże, przy czym nie obserwowano objawów uszkodzenia płuc. Przeciwnie, płuca zwierząt wentylowane bez restrykcji ścian tułowia i klatki piersiowej (mniejsza elastancja ściany klatki piersiowej) rozwinęły bardzo duże V_T przy określonych ciśnieniach, a obserwowane cechy uszkodzenia płuc były dramatyczne. Stąd wniosek autorów tego

spektakularnego badania, że raczej to volutrauma, a nie barotrauma jest głównym determinantem VILI [8].

Aby rozważyć przedstawione koncepcje VILI, należy ustalić, jaka siła rzeczywiście działa na płuca w trakcie wentylacji (zarówno sztucznej jak też spontanicznej). Tą siłą jest ciśnienie przezpłucne (P_L , *transpulmonary pressure*), określone przez różnicę pomiędzy ciśnieniem w drogach oddechowych (P_{aw} , *airway pressure*) a ciśnieniem w opłucnej (P_{pl} , *pleural pressure*). Tłumacząc z tego punktu widzenia opisany wcześniej eksperyment Dreyfussa i wsp. [8] i pamiętając, że rzeczywistą siłą rozciągającą płuca jest P_L (a nie P_{aw}), podczas sztucznego zwiększenia elastancji ścian klatki piersiowej, istotnemu zwiększeniu musiało ulec ciśnienie w jamie opłucnej. Dlatego mimo bardzo dużych ciśnień w drogach oddechowych, odnotowano odpowiednio duże ciśnienie w opłucnej, przy czym różnica wyrażona jako P_L pozostała prawidłowa. Obserwowano więc brak cech uszkodzenia struktury płuc [6, 8]. Należy podkreślić, że dla określonego ciśnienia w drogach oddechowych, rozwinięcie VILI będzie zależało od generowanego ciśnienia przezpłucnego. Termin volutrauma jest bardziej precyzyjny, zatem jakkolwiek w praktyce te pojęcia są blisko powiązane i często używane zamiennie lub łącznie: baro/volutrauma [5, 6].

Siły, które powstają w strukturze płuc w odpowiedzi na rozciągające i działające odśrodkowo ciśnienie przezpłucne, można zdefiniować jako naprężenie (*stress*) [6, 9, 10]. Odwrotnie, jeśli rozważane jest odkształcanie płuc w stosunku do ich spoczynkowej pozycji pod wpływem objętości oddechowej, występuje wówczas rozciąganie (*strain*) [6, 9, 10], które można zdefiniować jako stosunek objętości gazu dostarczonego w czasie wdechu do objętości upowietrzonego płuca (tylko otwarte pęcherzyki płucne) otrzymującej tę porcję gazu [10, 11]. W fizjologicznych granicach naprężenie i rozciąganie są prawie liniowo zależne:

$$\text{NAPRĘŻENIE (Stress)} = K \times \text{ROZCIĄGNIĘCIE (Strain)}$$

(K — specyficzna elastancja płuc równa ciśnieniu przezpłucnemu występującemu przy V_T równej FRC) [6, 9, 10].

Wykazano, że specyficzna elastancja płuc dla opisanej wartości $2 \times \text{FRC}$ (pojemność płuc przy podwojonej FRC) wynosi w przybliżeniu 13 cm H₂O (1,3 kPa) zarówno w zdrowych, jak też w płucach uszkodzonych w przebiegu ALI/ARDS (*acute lung injury/acute respiratory distress syndrome*) [10, 12]. Oznacza to, że nawet w warunkach uszkodzenia płuc, barotrauma (*stress* — naprężenie) i volutrauma (*strain* — rozciąganie) pozostają w stałej zależności opisanej przedstawionym równaniem [6, 10]. Przyjęto zatem, że klinicznym ekwiwalentem naprężenia jest ciśnienie przezpłucne, a klinicznym odpowiednikiem rozciągania — stosunek zmiany

objętości (ΔV) do FRC [9, 12]. Ważne dla praktycznego zrozumienia tych rozważań pozostaje stwierdzenie, że ciśnienie *plateau* w drogach oddechowych nie jest i nie może być substytutem płucnego naprężenia, a doświadczenia wskazują na podobne wartości naprężeń mimo zastosowania całkowicie różnych (dużych lub małych) objętości oddechowych i odwrotnie. Odpowiada za to zmienność stosunku płucnej elastancji do sumy elastancji płuc i ściany klatki piersiowej w poszczególnych grupach chorych. Powyższe rozważania demonstrują też pewną niedoskonałość ustaleń ARDS Net dotyczących globalnego, bezpiecznego progu P_{plateau} i V_T jak i wskazują, konieczność indywidualnego podejścia do wyznaczania optymalnych wartości parametrów respiratora według indywidualnych pomiarów biomechaniki płuc [9, 10, 12].

BIOTRAUMA I MECHANOTRANSDUKCJA

Koncepcja uszkodzenia płuc związanego z wentylacją, prezentowana w piśmiennictwie w minionych latach zakładała, że do uszkodzenia płuc dojdzie, gdy przyłożone siły (naprężenie/rozciąganie) będą wystarczające, by spowodować mechaniczną destrukcję anatomicznej struktury płuc. Jednak od wczesnych lat 90. ubiegłego wieku prowadzono liczne badania doświadczalne sugerujące, że nawet bez przerwania ciągłości tkanek siły działające podczas wentylacji mogą wywołać uwolnienie prozapalnych cytokin i rekrutację leukocytów z lokalną inicjacją procesów zapalnych. Taki typ biologicznej reakcji w odpowiedzi na zadziałanie sił mechanicznych jest określany pojęciem biotraumy [3, 5, 6, 9, 13, 14]. Zgodnie z eksperymentalnymi danymi hipoteza biotraumy zakłada, że uszkodzenie płuc spowodowane szkodliwymi strategiami wentylacji pochodzi od uwolnienia prozapalnych mediatorów i nadmiernej aktywacji układu immunologicznego. Zainteresowanie wzbudziły też mechanizmy, przez które wentylacja aktywuje system immunologiczny, co doprowadziło do opracowania teorii mechanotransdukcji [6, 14]. Terminem tym opisano zmianę wewnątrzkomórkowych procesów sygnałowych, powstającą w odpowiedzi na działanie zewnętrznych sił mechanicznych. Zmiana procesów sygnałowych dotyczy komórek o zachowanej strukturze i integralności. Uszkodzenie lub krytyczne odkształcenie komórki powoduje uszkodzenie tej drogi sygnałowej, a kaskada zapalenia wywołwana jest w innym mechanizmie. Opisane procesy, prowadząc do biotraumy, powodują zróżnicowany zakres odpowiedzi biologicznej najczęściej obejmujący: działanie wolnych rodników tlenowych, komórkowe mechanizmy wzrostu i apoptozy, aktywację kaskady krzepnięcia oraz pobudzenie różnych elementów układu immunologicznego, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju kaskady reakcji zapalnej. Wczesnym i częstym objawem biotraumy jest m.in. rekrutacja granulocytów obojętnochłonnych z łożyska naczyniowego do płuc

i ich wydłużona przeżywalność w odpowiedzi na uwolnienie cytokin i chemokin z komórek nabłonka i pęcherzykowych makrofagów. Kluczową rolę w powstawaniu cytokin w tym przypadku odgrywa aktywacja NF- κ B (*nuclear factor κ B*), który staje się głównym czynnikiem modyfikacji sekwencji kwasów nukleinowych jądra komórkowego i syntezy czynników zapalenia (TNF- α [*tumor necrosis factor α*], IL-1 β , IL-6, IL-8) [3, 13, 14].

ATELEKTRAUMA

Zbyt mała końcowo-wydechowa objętość płuc może się wiązać m.in. z cyklicznym otwieraniem i zapadaniem niestabilnych jednostek płucnych, a sprzyja temu zjawisku wentylacja z zerowym lub nieadekwatnym PEEP (*positive end-expiratory airway pressure*). Powtarzane otwieranie i zapadanie pęcherzyków oraz końcowych odcinków drzewa oskrzelowego prowadzi do generowania sił stycznych do błon podstawnych pęcherzyków (niezbyt fortunnie nazywanych czasami „ścinającymi”). Całe zjawisko wielokierunkowych zmian naprężenia nosi nazwę atelektraumy. W tym kontekście szkodliwe efekty wentylacji mogą być łagodzone przez zastosowanie PEEP o wartości wystarczającej, by zapobiec cyklicznej derekrutacji pęcherzyków, lecz nie doprowadzić do ich nadmiernego rozdęcia [2, 9, 11]. Kiedy dana grupa pęcherzyków zapada się, siły trakcyjne wywierane na ich ściany przez sąsiednie rozprężone jednostki ulegają zwielokrotnieniu w wyniku zjawiska tzw. współzależności parenchymalnej (śródmiażdżowej), wynikającej głównie z przebiegu włókien łącznotkankowych struktury płuc (syncytium łącznotkankowe) [5, 10, 15]. Siły te, chociaż sprzyjają ponownemu upowietrzeniu niedodmowych jednostek, mogą osiągać wartości powodujące znaczne miejscowe naprężenia na łączu pomiędzy zapadniętymi i rozprężonymi strefami płuc. Już w latach 70. dzięki matematycznym obliczeniom na modelu teoretycznym ustalono w pewnym przybliżeniu, że przezpłucny gradient 30 cm H_2O (2,9 kPa), może powodować powstanie lokalnego ciśnienia o wartości 140 cm H_2O (13,7 kPa) na granicy wspomnianych faz [2, 5, 6, 16].

Przypuszcza się, że naprzemienne otwieranie i zapadanie jednostek płucnych mogą kreować uszkodzające siły poprzeczne zlokalizowane przeważnie w zależnych częściach płuc, a to w efekcie prowadzi do powstawania pęcherzy rozdemowych lub pseudocyst. Warto zauważyć, że te zmiany morfologiczne (często zlokalizowane też przywnękowo) nie są uzależnione od zjawiska nadmiernego rozdęcia pęcherzyków, co ma miejsce przeważnie w niezależnych obszarach płuc [11, 15]. Kiedy zapadnięte jednostki nagle ulegną raptownemu otwarciu i następnie ponownie się zapadną, siły poprzeczne mogą być tak znaczne, że uszkodzeniu ulega nabłonek dróg oddechowych, krytycznie napręża się sieć włóśniček płucnych, dochodzi do dysfunkcji surfaktantu, co w konsekwencji zapoczątkowuje reakcję zapalną [15]. Istnienie stref o różnych stałych czasowych i biomechaniczna

niejednorodność płuc są dodatkowo nasilane przez zmiany dotyczące dróg oddechowych. Oprócz wspomnianego zjawiska współzależności parenchymalnej, które zwielokrotnia napięcia na granicy otwartych i zapadniętych jednostek, drogi oddechowe o małej średnicy otoczone przez skonsolidowany, bezpowietrzny miąższ są poddawane rozciąganiu przez duże ciśnienie od strony centralnych dróg oddechowych. Drobne oskrzeliki (poniżej X–XI generacji) niezabezpieczone rusztowaniem chrzęstnym ulegają wówczas rozciągnięciu i uszkodzeniu [15].

Kolejnym ważnym czynnikiem pośredniczącym w uszkodzeniu płuc w różnych stanach ich patologii, które wymagają ekspozycji na duże wdechowe stężenia tlenu, jest stres oksydacyjny. Patomechanizm tej reakcji obejmuje prawdopodobnie zwiększone tworzenie wolnych rodników tlenowych oraz nasilenie apoptozy komórek strukturalnych płuc. Stąd powszechnie znana praktyka, również w terapii ARDS, obejmująca stosowanie możliwie najmniejszych stężeń tlenu zapewniających $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ [5, 13].

OBRZĘK PŁUC W PRZEBIEGU VILI/VALI

Najczęściej opisywanym objawem towarzyszącym zarówno VILI, jak i VALI jest obrzęk płuc. Pierwszy opis obrzęku płuc powstałego pod wpływem wentylacji z dużymi ciśnieniami w drogach oddechowych (z dużym ciśnieniem przepłucnym) uprzednio zdrowych płuc pochodzi z badań eksperymentalnych Webba i Tierneya [17]. Płuca szczurów poddane wentylacji z ciśnieniem szczytowym 45 cm H_2O (4,4 kPa) i ZEEP (*zero end-expiratory airway pressure*) już po 20 min ujawniły znaczące cechy uszkodzenia (obrzęk, krwawienie do pęcherzyków), podczas gdy płuca wentylowane z ciśnieniem szczytowym 45 cm H_2O (4,4 kPa) i PEEP = 10 cm H_2O (0,98 kPa) ulegały istotnie mniejszym uszkodzeniom. Już prawie 40 lat temu badacze wnioskowali zatem o możliwej korzystnej roli PEEP jako elementu łagodzącego szkodliwe efekty wentylacji.

Naczyniowy komponent powstawania obrzęku podczas wentylacji mechanicznej jest dwojaki. Po pierwsze, wykazano, że podczas inflacji płuc zmniejsza się ciśnienie w śródmiaższu dookoła pozapęcherzykowych naczyń krwionośnych (z powodu współzależności parenchymalnej). Jednocześnie zwiększeniu ulega ciśnienie przezścienne w tej grupie naczyń płucnych, co sprzyja ich rozszerzeniu. Zupełnie inne zjawisko dotyczy naczyń związanych bezpośrednio ze ścianą pęcherzyków. W czasie inflacji prawidłowo powietrznego płuca, większość włóścinek integralnie związanych z błoną podstawną pęcherzyka jest uciskana przez zwiększenie jego objętości. Powoduje to zmniejszenie grubości warstwy surfaktantu i jego inaktywację w stopniu współmiernym do wielkości V_T i czasu trwania inflacji [2, 18]. Taki obraz charakterystyczny dla wentylacji mechanicznej z dodatnimi ciśnieniami sprzyja zwiększeniu ciśnienia filtra-

cyjnego w obu rodzajach włóścinek płucnych, co stwarza warunki do powstawania obrzęku [1, 2, 17]. Po drugie, następuje zwiększenie przepuszczalności bariery pęcherzykowo-włóścinkowej, co wydaje się istotniejsze w opisywanym mechanizmie powstawania obrzęku płuc. Opisany proces stwierdzano podczas doświadczalnej wentylacji z dużymi V_T płuc nieuszkodzonych jak też w początkowej, wysiękowej fazie ARDS (VALI i VASI [*ventilator-associated systemic inflammation*], ogólnoustrojowa reakcja zapalna związana z zastosowaniem respiratora). Płyn obrzękowy jest wysoko-białkowy, co potwierdza wzmożoną przepuszczalność nabłonków oraz bariery śródłonkowej mikrokrążenia [1, 2, 19, 20]. Początkowo zmiany dotyczą śródłonka, są wykrywalne w mikroskopie elektronowym i zdają się poprzedzać zmiany w nabłonku pęcherzyków. Komórki śródłonka ogniskowo oddzielają się od ich błon podstawnych, formując wewnętrz-włóścinkowe pęcherzyki. W końcu dochodzi do jawnego, rozlanego uszkodzenia pęcherzyków, których powierzchnia nabłonkowa pęka, przy czym większej destrukcji ulegają uszczelniające pneumocyty typu I z oszczędzeniem lamelarnych pneumocytów typu II, od których zależą resorpcja i synteza surfaktantu. Opisane zjawisko odgrywa niezwykle istotną rolę w mechanizmie powstawania VILI/ VALI. Zaburzenia składu lub rzeczywisty niedobór surfaktantu zmieniają odpowiedź pęcherzyków płucnych na zwiększenie napięcia powierzchniowego. W związku z tym pęcherzyki oraz drobne drogi oddechowe (poniżej XVI generacji) mają tendencję do zapadania z generowaniem sił stycznych w czasie ponownego ich otwarcia. Powstająca niejednorodna dystrybucja objętości oddechowej do poszczególnych jednostek płucnych zwiększa regionalne rozciąganie przez opisane wcześniej zjawisko współzależności, co wpływa też na zwiększenie naczyniowego ciśnienia filtracyjnego, sprzyjając tworzeniu obrzęku [1, 2]. Obraz histopatologiczny jest uzupełniany widocznym poszerzeniem oskrzelików w skonsolidowanych obszarach [1, 2, 5]. Płuca pierwotnie uszkodzone przez proces chorobowy (np. zapalenie płuc) i poddane wentylacji mechanicznej są bardziej podatne na możliwe szkodliwe jej skutki (VASI). Nie można również wykluczyć różnej reakcji płuc na wentylację mechaniczną w przypadku ich ostrego uszkodzenia pochodzenia pierwotnie płucnego lub pozapłucnego [21].

MOŻLIWOŚCI WPŁYWANIA NA PRZEBIEG VILI/VALI

Podstawowym czynnikiem wpływającym na przebieg VALI jest stosowanie małych objętości oddechowych w ramach szerszego schematu postępowania nazywanego strategią wentylacji oszczędzającej. Przeprowadzono też wiele badań o charakterze eksperymentalnym dla oceny możliwości łagodzenia przebiegu i skutków VALI w wyniku zastosowania pewnych środków farmakologicznych, nie uzyskując niestety jednoznacznych rezultatów. Stąd

przedstawione w tym miejscu opracowania treści mają charakter hipotetyczny. Biorąc pod uwagę zarówno działanie zmniejszające szkodliwy wpływ deformacji płuc podczas wentylacji, jak też modulację komórkowej mechanotransdukcji. W tym kontekście środki farmakologiczne mogłyby stać się atrakcyjnym dodatkiem do wentylacji oszczędzającej płuca. Przykładem są badania skuteczności zahamowania układu renina–angiotensyna w łagodzeniu VILI przez ograniczenie uwalniania prozapalnych cytokin i zahamowanie apoptozy [20, 22, 23]. Angiotensyna II sprzyja uszkodzeniu płuc indukowanemu aspiracją kwasu lub w przebiegu ciężkiej sepsy, ponieważ jej poziom ulega lokalnemu zwiększeniu w płucu dotkniętym VILI. Inną dowodzącą formą wpływu farmakologicznego na VILI jest zastosowanie leków blokujących kanały jonowe (gadolina), leków β_2 -adrenomimetycznych (terbutalina) czy adrenomedulliny w celu zmniejszenia przepuszczalności bariery pęcherzykowo-łośniczkowej [24–26]. Podobne działanie hamujące przepuszczalność łośniczek płucnych w VILI wykazano dla metforminy [27].

Do tej pory nie potwierdzono u ludzi przydatności żadnego z wymienionych środków, a biorąc pod uwagę złożoność mechanizmu VILI/VALI, wydaje się mało prawdopodobne, by pojedyncze farmakologiczne interwencje były skuteczne klinicznie. Natomiast sygnalizowana wcześniej strategia wentylacji oszczędzającej płuca, potwierdza swoją kliniczną przydatność, oddziałując na podstawowe czynniki VILI/VALI. Zmniejsza powtarzalne nadmierne rozciągnięcie pęcherzyków, powstawanie sił poprzecznych, obrzęku, odpowiedzi zapalnej, apoptozy i tworzenia wolnych rodników [7, 12, 28]. Nie jest też wolna od praktycznych problemów. Zastosowanie małej V_T często powoduje hiperkapnię (hiperkapnię) i kwasicę związaną z kumulacją CO_2 (HCA, *hypercapnic acidosis*). Oba zjawiska również mogą być uważane za element protekcji płuc. Pojawiają się bowiem opinie, że sama kwasica związana z nadmiarem CO_2 ma działanie modulujące biotraumę, zmniejszając uwalnianie mediatorów prozapalnych z makrofagów pęcherzykowych oraz ograniczając tworzenie nacieków z komórek odpowiedzi immunologicznej w płucach [29–32]. W badaniu na modelu zwierzęcym (myszy) z wywołanym eksperymentalnie VILI, hiperkapnia hamowała transkrypcję i translację głównego indukowalnego enzymu dla powstawania prostanoidów cyklooksygenazy COX-2 [29]. Niestety, równocześnie obserwowano w płucach podwyższone stężenie 3-nitrotyrozyny jako wskaźnika komórkowego stresu oksydacyjnego (podobnie jak w ciężkiej sepsie).

W związku z potencjalnie korzystnym działaniem kwasicy hiperkapnicznej powstałej jako efekt uboczny zmniejszenia V_T w ARDS, na łagodzenie VILI/VALI, niektórzy autorzy rozważają możliwość zmiany sformułowania „przywzłona” hiperkapnia na hiperkapnię „terapeutyczną”. Ta druga może

być również osiągnięta nie tylko przez zmniejszenie V_T , lecz także przez zamierzony dodatek do mieszaniny oddechowej CO_2 w stężeniu 5–15% [32, 33]. Inne korzyści płynące z HCA to: poprawa podatności płuc poprzez zwiększenie sekrecji surfaktantu (efekt stymulowany przez obniżenie pH) czy zmniejszenie przepuszczalności płucnego łożyska włośniczkowego [30, 34]. Niekorzystnym efektem HCA jest zwiększenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej u chorych z ARDS i możliwe upośledzenie funkcji skurczowej prawej komory [35–37]. Ponadto podnosi się działanie osłabiające i opóźniające reakcję naprawczą uszkodzeń nabłonków płuc przez HCA w mechanizmie zależnym od hamowania aktywacji czynnika jądrowego NF- κ B (zmiany aktywności metaloproteaz cytoplazmy) [31, 34, 38]. Opierając się na danych eksperymentalnych oceny HCA, można sądzić, że bezpośredni i pośredni protekcyjny efekt HCA zależą od postępującego w czasie zmniejszenia pH (nie zwiększenia $PaCO_2$) jako czynnika zapobiegającego uszkodzeniu płuc. Redukcja tworzenia mediatorów zapalnych, hamowanie powstawania wolnych rodników tlenowych i azotowych przez oddziaływanie na oksydazę ksantynową oraz poprawa aktywności surfaktantu zdają się podkreślać możliwą pozytywną rolę HCA w zapobieganiu uszkodzenia płuc. Należy też podkreślić, że do zastosowań klinicznych wprowadzono możliwość kontroli $PaCO_2$ oraz HCA w trakcie stosowania bardzo małych wartości V_T (*superprotective ventilation*), za pomocą jego pozaustrojowej eliminacji. Trwają oceny kliniczne tego sposobu postępowania oraz możliwego wpływu „wentylacji superszczędzającej” na VALI [2, 12, 30, 31]. Wpływ HCA na krążenie mózgowe jest powszechnie znany, a jego opis przekracza założenia niniejszego opracowania.

PRAKTYCZNE NASTĘPSTWA WIEDZY O PATOFIZJOLOGII VILI/VALI

Podstawowym praktycznym wykorzystaniem wiedzy na temat patomechanizmów VILI i VALI pozostaje zmniejszenie stosowanych objętości oddechowych oraz ograniczenie atelektraumy. Zmniejszenie V_T ogranicza końcowo-wdechową objętość płuc, co ogranicza zjawisko naprężania i rozciągania płuc [9, 12]. Pośrednią miarą końcowo-wdechowej objętości płuc jest ciśnienie *plateau*, ale kluczową wartością dla oceny nadmiernego rozdęcia płuc jest ciśnienie przepłucne [10, 28]. Ograniczenie skutków atelektraumy wiąże się optymalizacją wartości PEEP. Niestety, wyznaczenie adekwatnego poziomu PEEP, pozostaje kwestią sporną. Randoimizowane, wielośrodkowe badania kliniczne i metaanaliza danych z wielu badań, nie przyniosły jednoznacznego potwierdzenia korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności pacjentów z ARDS, dzięki zastosowaniu większym niż 12 cm H_2O (1,2 kPa), wartości PEEP [39–42]. Zwraca uwagę możliwość korzystnego działania większego PEEP w odniesieniu do populacji chorych z ARDS z najcięższą hipoksemią [39].

Nowa, tzw. „berlińska”, definicja ARDS precyzuje tę podgrupę jako ciężki ARDS ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 \leq 100$ mm Hg (13,3 kPa) przy $\text{PEEP} \geq 5$ cm H_2O (0,5 kPa). „Definicja berlińska” oraz inne aktualne opracowania zagadnienia mogą też sugerować, iż brak jednoznacznej oceny PEEP wynika z faktu kwalifikowania do większości poprzednich badań pacjentów z ALI i ARDS, podczas gdy najpewniej są to dwa różne procesy chorobowe o odmiennej patofizjologii. Będzie to wymagało ponownych badań wpływu PEEP na przebieg ARDS rozpoznawanego jednak wg aktualnych zasad [43]. Bez względu jednak na ich wyniki PEEP oraz inne parametry wentylacji mechanicznej powinny być „szyte (krojone) na miarę” [10] każdego pacjenta na podstawie indywidualnych i dokładnych wskaźników oceny biomechanicznej płuc [12]

Należy też pamiętać, że w pewnych postaciach ciężkiego ARDS, wobec krytycznej niejednorodności miąższu płuc, bezpieczna strategia wentylacji nie istnieje w ogóle i wówczas stosowanie reguły mniejszego zła musi uwzględniać charakter dominujących zmian biomechanicznych. Dla minimalizowania strat w obrębie płuc należy wówczas sięgać po, od dawna znane, reguły wentylacji ułożeniowej — „dobre płuco na dole” (*good lung down*) lub pozycję odwróconą pacjenta (*prone position*). Ich wpływ na ostateczne powodzenie leczenia wentylacyjnego nie został udowodniony, jednak doraźna poprawa warunków wentylacji (parametrów gazometrycznych) jest niekwestionowanym elementem takiego postępowania [12, 28].

W świetle przedstawionych rozważań niezwykle ważnym zagadnieniem pozostaje kwestia wentylacji mechanicznej płuc wyjściowo nieuszkodzonych w grupie niektórych pacjentów intensywnej terapii (np. choroby nerwowo-mięśniowe) oraz podczas znieczulenia ogólnego, zwłaszcza do zabiegów chirurgicznych o dłuższym czasie trwania. Biomechanika płuc dotkniętych ARDS i „zdrowych” całkowicie się różni i dlatego strategie wentylacyjne dla płuc wyjściowo uszkodzonych mogą się nie wydawać właściwe dla pacjentów z płucami zdrowymi. W piśmiennictwie podaje się rozbieżne dane dotyczące sposobu wentylacji płuc takich chorych. Badania na zwierzętach przyniosły zaskakujące rezultaty: stwierdzono ograniczenie cech biotraumy (ocena stężenia cytokin w BAL, płuca wyjściowo nieuszkodzone) w grupach z mniejszym PEEP (odpowiednio $V_T = 15$ mL/3 cm H_2O [0,3 kPa] PEEP oraz $V_T = 6$ mL/3 cm H_2O [0,3 kPa] PEEP) po 8 h wentylacji, w stosunku do grupy z małą V_T i większym PEEP ($V_T = 6$ mL/PEEP = 10 cm H_2O [0,98 kPa]) [44]. Podobne wnioski pojawiły się również w wyniku obserwacji przeprowadzonych podczas operacji, kiedy stwierdzano narastanie cech uszkodzenia w grupie chorych wentylowanych zgodnie z zasadami wentylacji oszczędzającej płuca [2, 10, 44–46]. Pewna grupa randomizowanych, prospektywnych badań opublikowanych w ostatnich kilku latach zdecydowanie podkreśla jednak profilaktyczny charakter wentylacji

oszczędzającej [2, 45, 47–49]. Na szczególną uwagę zasługuje metaanaliza Serpa Neto i wsp. [50] obejmująca 2822 osób bez patologii płucnej, poddanych oszczędzającej wentylacji mechanicznej: wśród chorych wykazano znamienne ograniczenie występowania VILI oraz istotne zmniejszenie śmiertelności. Podobne są wcześniejsze spostrzeżenia Imbergera i wsp. [51], według których protekcyjne zastosowanie PEEP podczas śródoperacyjnej wentylacji płuc powodowało większą wartość wskaźnika $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ po operacji oraz mniejsze obszary niedodmy (oceniane tomograficznie), chociaż nie stwierdzono w tym przypadku zmniejszenia śmiertelności pooperacyjnej.

INNE STRATEGIE OCHRONY USZKODZONYCH PŁUC

Poza konwencjonalną wentylacją mechaniczną o opisanych wcześniej założeniach, rozważa się wiele strategii, które z punktu widzenia coraz szerszej wiedzy na temat patofizjologii VILI i VALI mogą mieć znaczenie w protekcji płuc. Do takich sposobów postępowania można zaliczyć stosowaną od dość dawna wentylację oscylacyjną (HFO, *high frequency oscillation*), która może zapewnić pełną i ciągłą rekrutację płuc, przy bardzo małej V_T i kontrolowanym, dużym P_{aw} . Mała liczebność i jednorodność dotychczas badanych grup pacjentów dorosłych, pozwalały jedynie na stwierdzenie znaczącej roli HFO w poprawie oksygenacji, bez zauważalnego wpływu na rozwój VALI i śmiertelność chorych z ARDS poddanych sztucznej wentylacji. Dlatego obecnie podjęto próby porównania HFO z wentylacją konwencjonalną małym V_T u pacjentów z ARDS w prospektywnym badaniu dużych grup pacjentów (*OSCILLATE TRIAL* — Kanada, *OSCAR* — Wielka Brytania) [12, 50].

Inną możliwością skutecznego wentylowania płuc pacjentów z ich ciężkim uszkodzeniem i minimalizacją VALI jest być może zastosowanie pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*). Podstawą działania leczniczego i prewencji VALI w tych sytuacjach jest koncepcja „wypoczynku” uszkodzonych płuc. Niedawna pandemia grypy AH1N1 wykazała istotnie większą przeżywalność chorych z wirusowym uszkodzeniem płuc leczonych w ośrodkach dysponujących ECMO. Gattinoni i wsp. proponują w tym kontekście weryfikację aktualnych wskazań i znacznie wcześniejsze stosowanie ECMO w złożonej patologii płuc o różnej etiologii [12, 52, 53].

Wynik jednego badania podkreślił też możliwą korzyść w prewencji VALI wczesnego i ograniczonego do 48h stosowania środków blokujących złącze nerwowo-mięśniowe. Dość oczywisty, lepszy komfort wentylacji w badanej grupie chorych wiązał się m.in. ze zmniejszeniem ciśnienia transpulmonalnego i 28-dniowej śmiertelności [54].

Podobnego zadowalającego efektu nie uzyskano, rozważając różne formy podaży egzogennej surfaktantu

w grupie dorosłych chorych z ARDS. Równie rozczarowujące są laboratoryjne oceny częściowej wentylacji płynowej z użyciem perfluorokarbonów. Zastosowanie zarówno dużych objętości roztworu (20–30 mL kg⁻¹), jak i mniejszych (3–10 mL kg⁻¹), nie przyniosło dotychczas zachęcających rezultatów w zapobieganiu VILI, zaburzając biomechanikę płuc i w konsekwencji zwiększając śmiertelność w grupie ocenianych w eksperymencie zwierząt [50].

Ostatnią z metod zapobiegania VILI/VALI poddawanych ocenie jest wykorzystanie spontanicznej aktywności ośrodka oddechowego oraz naturalnej zmienności objętości oddechowej i częstości oddechów (*noisy ventilation*). Ten sposób wentylacji płuc pacjenta, nałożony najczęściej na jeden z systemów wentylacji z ograniczeniem ciśnienia i znacznie odbiegający od standardowych reguł wentylacji oszczędzającej, w niektórych badaniach eksperymentalnych oraz klinicznych zyskał zaskakująco dobrą ocenę. Poprawa wskaźników biomechanicznych, w tym zmniejszenie zjawiska atelektromy jest zaskakującym rezultatem wdrożenia tego sposobu leczenia wentylacyjnego, jednak wymaga znacznie szerszej i pogłębionej oceny [50, 55].

Podsumowując niniejsze rozważania, należy stwierdzić, że realizacja zasady *primum non nocere* podczas wentylacji mechanicznej jest złożonym i wielokierunkowym procesem, wymagającym coraz doskonalszej aparatury i aktualizowanej wiedzy lekarza. Doktryna „nieszkodzenia” nawet w tych warunkach, nie zawsze jest możliwa i wykonalna, choć w dążeniu do poprawy istniejącego stanu rzeczy wykonano znaczące kroki, które można uznać za praktyczny sukces „fizjologii stosowanej” [50]. Narzędzia zapobiegania pierwotnemu uszkodzeniu płuc oraz ograniczanie wtórnego pogarszania ich funkcji w przebiegu leczenia respiratorem są jednak w wielu przypadkach dyskusyjne. Stało się to przyczynkiem do przedstawienia niniejszych rozważań. Wydaje się obecnie, że małe objętości oddechowe i adekwatne, ustalone jednym z dostępnych sposobów ciśnienia końcowo-wydechowe, są najlepiej poznanymi i udokumentowanymi narzędziami wentylacji oszczędzającej płuca podczas leczenia wentylacyjnego i prawdopodobnie wentylacji płuc niezmiennych procesem chorobowym.

Piśmiennictwo:

1. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294–323.
2. De Prost N, Ricard JD, Saumon G, Dreyfuss D: Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 28.
3. Oeckler RA, Hubmayr RD: Ventilator-associated lung injury: a search for better therapeutic targets. *Eur Respir J* 2007; 30: 1216–1226.
4. Fothergill J: Observations on a case published in the last volume of the medical essays, &c. of recovering a man dead in appearance, by distending the lungs with air. *Phil Trans R Soc Med* 1744–1745; 43: 275–281.
5. Whitehead T, Slutsky AS: The pulmonary physician in critical care *7: ventilator induced lung injury. *Thorax* 2002; 57: 635–642.

6. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E: Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010; 38: 539–548.
7. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1318.
8. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G: High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive endexpiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159–1164.
9. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al.: Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 346–55.
10. Gattinoni L: Counterpoint: Is low tidal volume mechanical ventilation preferred for all patients on ventilation? *Chest* 2011; 140: 11–13.
11. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al.: Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 578–586.
12. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T: Towards ultraprotective mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 141–147.
13. Ngiam N, Kavanagh BP: Ventilator-induced lung injury: the role of gene activation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 16–22.
14. Uhlig S: Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: 892–896.
15. Marini JJ: Ventilator-induced airway dysfunction? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 806–807.
16. Mead J, Takishima T, Leith D: Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28: 596–608.
17. Webb HH, Tierney DF: Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive endexpiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556–565.
18. Veldhuizen RAW, Tremblay LN, Govindarajan A, Rozendaal BA, Haagsman HP, Slutsky AS: Pulmonary surfactant is altered during mechanical ventilation of isolated rat lung. *Crit Care Med* 2000; 28: 2545–2551.
19. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G: Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 880–884.
20. Jiang JS, Wang LF, Chou HC, Chen CM: Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril attenuates ventilator-induced lung injury in rats. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2098–2103.
21. Kuiper JW, Plötz FB, Groeneveld AJ, et al.: AS High tidal volume mechanical ventilation-induced lung injury in rats is greater after acid installation than after sepsis-induced acute lung injury, but does not increase systemic inflammation: an experimental study. *BMC Anesthesiol* 2011; 11: 26.
22. Chen CM, Chou HC, Wang LF, Lang YD: Captopril decreases plasminogen activator inhibitor-1 in rats with ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 1880–1885.
23. Yao S, Feng D, Wu Q: Losartan attenuates ventilator-induced lung injury. *J Surg Res* 2008; 145: 25–32.
24. de Prost N, Dreyfuss D, Ricard JD, Saumon G: Terbutaline lessens protein fluxes across the alveolo-capillary barrier during high-volume ventilation. *Intensive Care Med* 2008; 34: 763–770.
25. Parker JC, Ivey CL, Tucker JA: Gadolinium prevents high airway pressure-induced permeability increases in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1113–1118.
26. Müller HC, Witzernath M, Tschernig T, et al.: Adrenomedullin attenuates ventilator-induced lung injury in mice. *Thorax* 2010; 65: 1077–1084.
27. Tsaknis G, Siempos II, Kopterides P, et al.: Metformin attenuates ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 2012; 16: R134.
28. Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P: Pathophysiology of ventilator-associated lung injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 123–130.
29. Peltekova V, Engelberts D, Otulakowski G: Hypercapnic acidosis in ventilator induced lung injury. *Intensive Care Med* 2010; 36: 869–878.
30. Ijland MM, Heunks LM, van der Hoeven JG: Bench-to bedside review: hypercapnic acidosis in lung injury—from ‘permissive’ to ‘therapeutic’. *Crit Care* 2010; 14: 237.
31. Ismaiel NM, Henzler D: Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on attenuation of ventilator-associated lung injury. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 723–33.

32. Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ, Starr IR, Chi EY, Hlastala MP: Hypercapnic acidosis is protective in an *in vivo* model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 403–408.
33. Sinclair SE, Kregenow DA, Starr I, et al.: Therapeutic hypercapnia and ventilation-perfusion matching in acute lung injury: low minute ventilation vs inspired CO₂. *Chest* 2006; 130: 85–92.
34. Doerr CH, Gajic O, Berrios JC, Caples S, Abdel M, Lymp JF, Hubmayr RD: Hypercapnic acidosis impairs plasma membrane wound resealing in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1371–1377.
35. Thorens JB, Jolliet P, Ritz M, Chevrolet JC: Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1996; 22: 182–191.
36. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C: Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1361–1365.
37. Mekontso DA, Charron C, Devaquet J, et al.: Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1850–1858.
38. O'Toole D, Hassett P, Contreras M, et al.: Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF-kappaB dependent mechanism. *Thorax* 2009; 64: 976–982.
39. 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: 865–873.
40. 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: 637–645.
41. 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: 327–336.
42. 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: 646–655.
43. Camporota L, Ranieri VM: What's new in the 'Berlin' definition of Acute Respiratory Distress Syndrome? *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 1162–1166.
44. Hong CM, Xu DZ, Lu Q: Low tidal volume and high positive end-expiratory pressure mechanical ventilation results in increased inflammation and ventilator-associated lung injury in normal lungs. *Anesth Analg* 2010; 110: 1652–1660.
45. Lipes J, Bojmehrani A, Lellouche F: Low tidal volume ventilation in patients without acute respiratory distress syndrome: a paradigm shift in mechanical ventilation. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 416862.
46. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al.: Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14: R1.
47. De Prost N, Dreyfuss D: How to prevent ventilator-induced lung injury? *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 1054–1066.
48. Slinger P, Kilpatrick B: Perioperative lung protection strategies in cardiothoracic anesthesia: are they useful? *Anesthesiol Clin* 2012; 30: 607–628.
49. Wolthuis EK, Choi G, Delsing MC, et al.: Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology* 2008; 108: 46–54.
50. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al.: Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1651–1659.
51. Imberger G, Mcllroy D, Pace NL: Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for the prevention of mortality and postoperative pulmonary complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD007922.
52. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al.: Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306: 1659–1668.
53. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T: Clinical review: extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2011; 15: 243.
54. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al.: ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 16: 1107–1016.
55. Gama de Abreu M, Spieth PM, Pelosi P, et al.: Noisy pressure support ventilation: a pilot study on a new assisted ventilation mode in experimental lung injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 818–827.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Dariusz Maciejewski, prof. nadzw.

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej

Al. Armii Krajowej 101, 43–316 Bielsko-Biała

e-mail: dmaciejewski@hospital.com.pl

Otrzymano: 6.12.2012 r.

Zaakceptowano: 22.06.2013 r.